

肝内胆管癌微血管侵犯术前影像学诊断

周萌, 周洋, 张纯慧, 郑桐森

【摘要】 目的:探讨术前肝内胆管癌(ICC)微血管侵犯磁共振扫描(MRI)征象指导临床医生选择合理治疗方案。**方法:**搜集 2014 年 12 月—2019 年 6 月行外科手术治疗 92 例肝内胆管癌患者,按照筛选标准和排除标准,最终搜集 47 例符合标准患者。根据患者术后病理分为 MVI 阳性组及 MVI 阴性组,从临床、影像和病理三方面分析探索能预测术前 MVI 发生影像指标。**结果:**本研究最终确诊 MVI 阳性 8 例,阴性 39 例,MVI 阳性率 17.0%。结果显示肿瘤周围卫星结节、肿瘤周围淋巴结肿大与肝内胆管癌患者 MVI 发生有关系($P < 0.05$)。**结论:**肝内胆管癌肿瘤周围卫星结节发生、肿瘤周围淋巴结肿大在 MVI 阳性组和阴性组之间存在差异。

【关键词】 胆管上皮癌; 磁共振成像; 诊断

【中图分类号】 R44;R445.2;R730.261 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2020)10-1274-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.10.012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Research progress of preoperative imaging diagnosis of microvascular invasion of intrahepatic cholangiocarcinoma ZHOU Meng, ZHOU Yang, ZHANG Chun-hui, et al. Department of Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

【Abstract】 Objective: Our research is to investigate the preoperative imaging signs of microvascular invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), and to further guide the clinicians choose a reasonable treatment. **Methods:** A retrospective collection of 92 patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who underwent surgery in our hospital from December 2013 to June 2019 was performed. According to the including criteria, 47 patients were finally collected. Classified into MVI-positive and negative according to postoperative pathological features. Analyzed the differences between MVI positive and negative patients in terms of clinical, imaging and pathological features. **Results:** In this study, 8 cases were MVI-positive and 39 cases were negative. The MVI positive rate was 17.0%. The occurrence of microsatellite nodules around the tumor, the tumor lymph node enlargement were significantly different in the MVI-positive and negative groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** The occurrence of satellite nodules around the tumor, the tumor lymph node enlargement are related to the occurrence of MVI in patients with ICC.

【Key words】 Cholangiocarcinoma; Magnetic resonance imaging; Diagnosis

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是继原发性肝癌后第二大肝脏恶性肿瘤^[1,2]。发病隐匿,恶性程度高,患者就诊时多已达中晚期无法行根治性手术治疗,加之临床上缺乏有效肿瘤筛查及诊断性肿瘤标志物,故导致 ICC 患者诊疗较困难,预后

极差,5 年生存率低于 10%^[3]。

据肿瘤形态学特征,ICC 又分为团块型(IMCC)、管周浸润型、管内生长型。IMCC 占比大约是 60%,是最常见肝内胆管癌^[4]。本研究主要研究团块型肝内胆管癌(IMCC)。早期研究发现血管侵犯与肿瘤患者不良预后和总生存期有关^[5]。血管侵犯根据侵犯血管大小和分布可分为大血管侵犯和微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)。术前可通过影像学检测大血管侵犯,但是 MVI 只能通过术后病理检测。文献报道原发性肝癌术前增强磁共振某些影像特征可预测微血管侵犯^[6]。本研究旨在分析术前肝内胆管癌 MVI

作者单位: 150081 黑龙江,哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

作者简介: 周萌(1994—),女,山东日照人,硕士,主要从事消化系统肿瘤的病因和发病机制研究工作。

通讯作者: 郑桐森, E-mail: 2290701120@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金项目 NDRG2 调控胆管癌细胞铁死亡(Ferroptosis)抑制肿瘤生长及增敏化疗与靶向治疗的机制研究(81872435); 靶向 c-Myc 同时干预能量代谢与自噬增敏肝癌多激酶抑制剂化疗及其机制研究(81672930)

核磁征象从而进一步指导临床医生对外科手术治疗方案或术后治疗方案选择。

材料与方法

1. 临床资料

搜集 2014 年 12 月—2019 年 6 月行外科手术 92 例肝内胆管癌患者。纳入标准(图 1):①病理证实肝内胆管癌且病理报告信息全面;②术前未行任何抗肿瘤治疗如化疗、放疗、化疗栓塞术等;③术前患者病例资料完整;④术前 1 个月内行 Gd-EOB-DTPA-MR 检查且影像图片可进一步分析;⑤术前无其他部位转移;⑥团块型肝内胆管癌且仅有 1 个病灶;⑦手术切缘阴性,肿瘤为外科手术完全切除;⑧肿瘤大小 ≥ 10 mm。最终搜集 7 例符合标准 ICC 患者,8 例病理证实存在微血管侵犯。其中,47 例患者男 31 例,女 16 例,年龄 43~77(58.7 $\pm$ 8.1)岁。MVI 阳性组男 4 例、女 4 例,年龄 54~77(62.0 $\pm$ 9.8)岁;甲胎蛋白(AFP) >25 μ g/L 2 例,Ca19-9 >40 μ g/L 4 例,CEA >5 μ g/L 2 例;5 例患者有吸烟史;3 例患者有饮酒史;4 例患者有乙肝病史,2 例患者有肝硬化病史。MVI 阴性男 27 例、女 12 例,年龄 44~74(58.0 $\pm$ 7.7)岁;甲胎蛋白(AFP) >25 μ g/L 7 例,Ca19-9 >40 μ g/L 17 例,CEA >5 μ g/L 7 例;23 例患者有吸烟史,11 例患者有饮酒史;16 例患者有乙肝病史,13 例患者有肝硬化病史;并分别分析搜集两组患者生化指标,分析患者肝脏功能和病理特征,MVI 阳性组 3 例存在大血管侵犯;4 例病灶周围有卫星结节。MVI 阴性组 5 例存在大血管侵犯;5 例病灶周围有卫星结节。两组患者临床和病理特征如表 1。

2. 方法

统计学方法:采用 SPSS 软件(v.22.0; SPSS, Chicago, IL)处理数据,用 Fisher 检验来分析分类变量,如性别、肝脏背景、吸烟饮酒史、大血管侵犯、微卫星结节及影像特征等。用 U 检验来分析连续性变量如年龄、脏生化指标、瘤标志物大小等, $P<0.05$ 有统计学意义;Logistic 方法用来分析这些指标与 MVI 发生关系,单因素与多变量 Logistic 分析,计算比值比(Odds ratios ORs)和 95%的置信区间(confidence intervals CIs), $P<0.05$ 具有统计学意义。

影像学方法:患者影像图均由

3.0T-全身-MR 影像系统(Philips Full Digital Magnetic Resonance Ingenia 3.0T MRI)扫描获得,系统配备正交数字化体线圈和增强三维(3D)涡轮场回波序列扫描系统。从肝脏顶部到下边缘扫描,厚度设定为 4 mm。所有增强 MRI 影像图像由 PACS 系统(Path-speed,GE Medical Systems Integrated Imaging Solutions, Mt. Prospect, IL, USA)行图像处理及分析,该系统可在每种情况下适当调整最佳窗口设置,具有高诊断准确性以及发现病变能力从而提高诊断准确性。最后,由 2 位影像科专家(具有 10 年以上肝脏核磁阅片经验且对这些患者临床和病理信息不知情)分别对 47 例患者影像图进行分析。

病理学方法:病理切片由 2 名病理科医师(均有 10 年工作经验)独立分析,诊断依据《中国原发性肝癌诊疗规范(2017 版)》对微血管侵犯病理诊断标准。

结 果

1. 单因素分析 MVI 阳性和 MVI 阴性患者临床病理特征

本研究最终确诊 MVI 阳性 8 例,阴性 39 例,MVI 阳性率 17.0%。MVI 阳性组肿瘤周围卫星结节发生与 MVI 阴性组比较存在差异($P<0.05$),连续性变量年龄($F=1.195$, $P=0.337$)无统计学意义。其余特征比较无显著差异($P>0.05$,表 2)。

2. 单因素分析 MVI 阳性和 MVI 阴性患者影像特征

回顾性收集从2014年12月至2019年6月在我院行外科手术的92例肝内胆管癌患者

排除术前行经导管动脉化学栓塞(TACE)治疗($n=7$),射频消融术(RAF)治疗($n=5$),化疗($n=4$)
排除术前存在其他器官或组织的转移($n=6$)
排除MRI图像质量不能用来分析或者图像获得时间与手术间隔排除超过1个月($n=7$)
排除术后病理组织不能进行分析($n=4$)
排除肿瘤直径 <1 cm($n=8$),且可能病灶个数大于1个($n=4$)

最终收集到47例符合要求的单个团块型肝内胆管癌

图 1 研究选择标准和排除标准

表 1 该项研究临床和病理特征

变量	患者数量
患者数量	N=47
年龄(岁)*	58.7±8.1
性别	
男性	31
女性	16
肿瘤标志物	
AFP> 25μg/L	9
Ca19-9>40μg/L	24
CEA> 5μg/L	9
吸烟史	
有	28
无	
饮酒史	
有	14
无	33
乙肝史	
有	20
无	27
肝硬化	
有	15
无	32
肝脏功能	
ALT>40U/L	24
AST>35U/L	20
TBIL>21μmol/L	5
DBIL>3.4μmol/L	31
IBIL>15μmol/L	5
大血管侵犯	
有	8
无	39
微卫星结节	
有	9
无	38
MVI	
有	8
无	39
肿瘤分化	
高/中-高/中分化	24
低/低-中分化	23
有	8
无	39
微卫星结节	
有	9
无	38
MVI	
有	8
无	39
肿瘤分化	
高/中-高/中分化	24
低/低-中分化	23

注:肿瘤特征后数字代表数量;* 肿瘤特征后的数值代表平均值±标准差

单因素 Logistic 分析结果显示肿瘤周围淋巴结肿大与肝内胆管癌患者 MVI 发生有关系($P<0.05$),连续性变量肿瘤大小($F=0.593, P=0.881$)无统计学意义。其余特征均显示无关($P>0.05$,表 3,图 2、3)。

讨 论

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma,

表 2 患者临床和病理特征比较

特点	MVI 阳性 (n=8)	MVI 阴性 (n=39)	P
年龄(岁)	62.0±9.8	58.0±7.7	0.337
男性	4	27	0.416
AFP>25μg/L	2	7	0.639
Ca19-9>40μg/L	4	17	1.000
CEA>5μg/L	2	7	0.639
吸烟史	5	23	1.000
饮酒史	3	11	0.679
乙肝病史	4	16	0.707
肝硬化	2	13	1.000
ALT>40U/L	5	19	0.701
AST>35U/L	4	16	0.707
TBIL>21μmol/L	0	5	0.571
DBIL>3.4μmol/L	5	26	1.000
大血管侵犯	3	5	0.123
微卫星结节	4	5	0.033
高/中-高/中分化	2	17	0.445

注:数字代表患者数目;用 U 检验来分析连续性数据;肿瘤大小=平均值±标准差; $P<0.05$ 有意义

表 3 患者影像特征比较

影像特征	MVI 阳性	MVI 阴性	P
肿瘤大小(mm)	50.0±7.07	53.3±29.4	0.881
肿瘤边缘模糊(T2)	5	12	0.118
晕征(T2)	5	13	0.230
瘤周灌注异常	2	8	1.000
胆道扩张	4	11	0.245
瘤周淋巴结肿大	5	6	0.011
肝叶萎缩	0	2	1.000

注:单因素分析患者的影像学特征, $P<0.05$ 有意义

ICC)是肝内胆道系统最常见恶性肿瘤,是肝脏第二大恶性肿瘤^[7]。大部分 ICC 患者早期临床表现不明显,ICC 缺乏特异性肿瘤标记物,临床上消化道肿瘤标志物如 CA19-9、CEA 虽然有助于增加 ICC 诊断效益,但其在胰腺癌、结直肠癌等其他消化道肿瘤往往也升高,使得早期筛查 ICC 变得困难。

目前,外科手术病灶根治性切除是 ICC 是最重要治疗手段,R0 根治性切除术后 5 年 RFS 可达 45.7%。但是,出现明显黄疸或腹痛等临床症状时往往伴随其他部位转移,疾病已进入晚期状态,只有大约 20%~40%患者可行外科手术治疗^[8]。肝内复发和转移,术后远期生存也不理想,5 年生存率 23.6%~35%^[9],R0 切除术后生存率 58%^[10]。最年大量研究表明微血管侵犯是影响术后肝内胆管癌预后一个重要因素,术后病理证实存在 MVI 患者,往往需要在 R0 切除后行术后辅助化疗^[11]。因此,本课题组大胆推测若是术前通过影像检查预测 ICC 患者 MVI,进一步选择最佳外科手术方式,尽量将微转移灶完整切除或许可延长 MVI 阳性患者术后总生存期(OS)和无疾病生存期(PFS),减少复发率。争取在术前就能通过影像检测来判断 ICC 患者是否存在 MVI 显得尤为重要。

本研究显示肿瘤周围卫星结节、肿瘤周围淋巴结

肿大与 MVI 阴性组比较存在差异 ($P < 0.05$), 其余特征比较无显著差异 ($P > 0.05$)。

本研究发现肿瘤周围卫星结节发生、肿瘤周围淋巴结肿大与肝内胆管癌患者 MVI 发生有关系, 其中肿瘤周围淋巴结肿大可作为 ICC 患者发生 MVI 独立预测因子。美国麻省总医院 (MGH) 和哈佛医学院研究发现小鼠模型癌细胞在体内扩散通常到达第一个部位就是淋巴结, 而且转移性淋巴结癌细胞能够通过入侵淋巴结血管而逃逸到血液中发生血管侵犯, 从而导致在身体其他部位产生转移瘤^[12]。Spolverato^[12] 已经确认区域淋巴结转移与微血管侵犯风险增加独立相关。Javier^[13] 认为淋巴管在 Glisson 鞘内伴有门静脉, 肝动脉或胆管, 并在肝门处聚集在 12~15 个独立淋巴管中。这样, 当发生转移性淋巴结转移时, 它通常伴随着血管侵犯。但是, 由于血管侵犯不易检测, 因此常表现为淋巴结肿大。因此, 这些继往研究和证据也恰好和本研究结果相符。

被大多数影像专家认可诊断淋巴结转移标准中 MRI 确定转移性 LN 在短轴直径 $> 8 \sim 10$ mm 时准确性更高^[13]。本课题组据 recist 1.1 标准, 继往认为淋巴结短径 > 10 mm 且淋巴结内部密度改变, 边缘清晰淋巴结视为肿大淋巴结。因此, 本课题组将磁共振图像中淋巴结短径 > 10 mm 视为淋巴结肿大。

参考文献:

- [1] Lo EC, N Rucker A, Federle MP. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: imaging for diagnosis, tumor response to treatment and liver response to radiation[J]. Semin Radiat Oncol, 2018, 28(4): 267-276.
- [2] 吕益忠, 刘斌, 张国兵, 等. 肝门部恶性胆道梗阻的 MRC 和 PTC 的对照研究[J]. 放射学实践, 2003, 18(10): 739-741.
- [3] Fábrega-Foster K, Ghasabeh MA, Pawlik TM, et al. Multimodality imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2017, 6(2): 67-78.
- [4] Lim JH. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings[J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 181(3): 819-827.
- [5] Edge SB, Compton CC. The American joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [6] Lei Z, Li J, Wu D, et al. Nomogram for preoperative estimation of

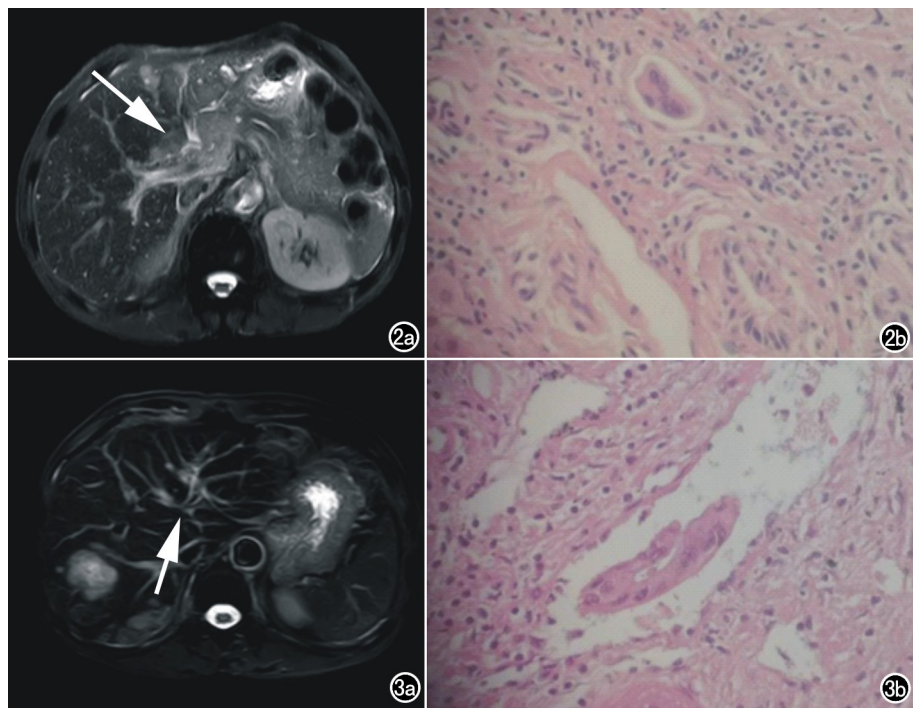


图2 女, 53岁, 肝内胆管癌患者, 病理确诊该患者存在微血管侵犯。a) 增强 MRI 示病灶周围有增大淋巴结(箭); b) 显微镜(苏木精-伊红染色, $\times 40$)示微血管侵犯征象。图3 男, 47岁, 肝内胆管癌患者, 病理确诊该患者存在微血管侵犯。a) 增强 MRI 示病灶周围微卫星结节(箭); b) 显微镜(苏木精-伊红染色, $\times 40$)示该微血管侵犯征象。

- microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the milan criteria[J]. JAMA Surg, 2016, 151(4): 356-363.
- [7] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2014, 60(6): 1268-1289.
- [8] Spolverato G, Kim Y, Alexandrescu S, et al. Management and outcomes of patients with recurrent Intrahepatic cholangiocarcinoma following previous curative-intent surgical resection[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(1): 235-243.
- [9] de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(23): 3140-3145.
- [10] Yamashita YI, Wang H, Kurihara T, et al. Clinical significances of preoperative classification of intrahepatic cholangiocarcinoma: different characteristics of perihilar vs. peripheral ICC[J]. Anticancer Res, 2016, 36(12): 6563-6569.
- [11] Tsukamoto M, Yamashita YI, Imai K, et al. Predictors of cure of intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatic resection[J]. Anticancer Res, 2017, 37(12): 6971-6975.
- [12] Pereira ER, Kedrin D, Seano G, et al. Lymph node metastases can invade local blood vessels, exit the node, and colonize distant organs in mice[J]. Science, 2018, 359(6382): 1403-1407.
- [13] Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning[J]. Radiology, 2004, 231(2): 372-378.

(收稿日期: 2019-12-02 修回日期: 2020-04-06)