

· 腹部影像学 ·

MRI 动脉期强化模式对肝内胆管细胞癌术后早期复发预测价值

熊星, 漆万银

【摘要】 目的:探讨 MR 动脉期强化模式对肝内胆管细胞癌(IMCC)术后早期复发的价值,并基于 MR 及临床病理资料建立预测 IMCC 术后早期复发的列线图。**方法:**对本院 2013 年 1 月—2018 年 6 月间收治的 IMCC 患者的临床病理及 MR 资料回顾性分析,据术后 1 年随访结局将患者分为复发组与无复发组。单因素分析各因素对 IMCC 术后早期复发的相关性并进一步行 Logistic 回归多因素分析,最后建立预测 IMCC 术后早期复发的列线图预测模型。**结果:**入组 92 例 IMCC 患者中复发组 30 例、无复发组 62 例。单因素分析显示动脉期强化模式、T 分期、N 分期、分化程度、脉管侵犯以及瘤内坏死与 IMCC 术后早期复发有关($P < 0.05$)。多因素分析显示动脉期强化模式($OR = 4.39, 95\% CI: 1.04 \sim 18.62, P = 0.045$), T 分期($OR = 5.73, 95\% CI: 1.28 \sim 25.77, P = 0.023$), 分化程度($OR = 0.021, 95\% CI: 0.05 \sim 0.89, P = 0.034$), 脉管侵犯($OR = 4.74, 95\% CI: 1.13 \sim 19.87, P = 0.034$), 瘤内坏死($OR = 7.15, 95\% CI: 1.27 \sim 40.26, P = 0.026$)是预测 IMCC 术后早期复发的独立危险因素。基于多因素分析建立的列线图(Model-whole)对各危险因素赋分结果显示动脉期强化模式(弥漫高强化, 0 分; 环形强化, 35 分; 弥漫低强化, 100 分)、T 分期(T1—2, 0 分; T3—4, 72 分)、分化程度(低分化, 61 分; 中高分化, 0 分)、坏死(不存在, 0 分; 存在, 70 分); 该预测模型的 C-index 为 0.911($95\% CI: 0.876 \sim 0.947$)。在不纳入动脉期强化模式建立 Model-part 时该模型的 C-index 降低为 0.878($95\% CI: 0.839 \sim 0.918$); 此外, 决策曲线分析显示 Model-whole 与 Model-part 比较体现出更高的净获益。**结论:**本研究建立了预测 IMCC 术后早期复发的列线图模型, MR 动脉期强化模式对该模型的预测性能存在较大贡献。

【关键词】 肝内胆管癌; 列线图; 复发; 磁共振成像; 预测

【中图分类号】 R730.261; R195.1; R363.23; R445.2; R-05 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)10-1243-05

DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.10.009

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: relationship between arterial phase enhancement at MRI and early recurrence XIONG Xing, QI Wan-yin. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan 646000, China

【Abstract】 Objective: To investigate relationship between arterial phase enhancement at MRI and early recurrence (IMCC), and further to establish a nomogram for predicting the early recurrence of IMCC. **Methods:** The clinicopathological characteristics and MR finding of IMCC patients from January 2013 to June 2018 in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University were retrospectively analyzed. According to the 1-year follow-up results, the patients were divided into recurrence group and recurrence-free group. Those above factors were conducted for Logistic regression analysis, and nomogram was established on this basis. **Results:** Among 92 patients with IMCC, there were 30 cases in recurrence group and 62 cases in recurrence-free group. Univariate analysis showed that arterial phase enhancement, T stage, N stage, differentiation grade, vascular invasion and intratumoral necrosis were associated with early recurrence after IMCC ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed: arterial phase enhancement ($OR = 4.39, 95\% CI: 1.04 \sim 18.62, P = 0.045$), T stage ($OR = 5.73, 95\% CI: 1.28 \sim 25.77, P = 0.023$), differentiation grade ($OR = 0.021, 95\% CI: 0.05 \sim 0.89, P = 0.034$), vascular invasion ($OR = 4.74, 95\% CI: 1.13 \sim 19.87, P = 0.034$), and intratumoral necrosis ($OR = 7.15, 95\% CI: 1.27 \sim 40.26, P = 0.026$) were independent risk factors for postoperative early recurrence. The nomo-

作者单位: 646000 四川, 西南医科大学附属医院放射科

作者简介: 熊星(1990—), 男, 四川泸州人, 技师, 主要从事磁共振成像技术工作。

通讯作者: 漆万银, E-mail: 463903884@qq.com

gram prediction model (Model-whole) based on multivariate analysis showed that arterial phase enhancement (diffuse hyperenhancement, 0 points; peripheral rim enhancement, 35 points; diffuse hypoenhancement, 100 points), T stage (T1-2, 0 points; T3-4, 72 points), differentiation grade (poor differentiation, 61 points; well, moderate differentiation, 0 points), necrosis (absence, 0 points; presence, 70 points). The c-index of the model was 0.911 (95% CI: 0.876~0.947). When model part was established without arterial phase enhancement model, the c-index of the model was reduced to 0.878 (95% CI: 0.839~0.918). In addition, the decision curve analysis shows that Model-whole has higher net benefit than Model-part.

【Key words】 Intrahepatic Cholangiocarcinoma; Nomograms; Recurrence; Magnetic Resonance Imaging; Forecasting

肝内胆管细胞癌 (intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma, IMCC) 发病率在原发性肝癌中第二位, 占比约 10%~20% 且发病率有上升趋势^[1]。以手术根治性切除为主是 IMCC 主流治疗方案, 然后患者预后较差, 术后复发率较高, 5 年内复发率超过 40%^[2-3]。现有研究指出影响 IMCC 预后因素主要包括病灶大小、脉管侵犯、肝硬化背景、淋巴结转移、手术切缘阳性以及肿瘤的多灶性等^[4-7]。因此, 明确 IMCC 术后预后影响因素对患者个体化治疗方案的调整和制定有着重要的参考价值。目前, 文献提出了通过综合 IMCC 预后危险因素建立 Nomogram 预测模型以实现 IMCC 预后的评估^[8-10]。然而, 目前文献多集中于临床病理因素对 IMCC 预后模型的建立, 联合 MR 影像学征象仍鲜见文献报道。本研究综合分析通过建立 IMCC 早期复发的列线图预测模型, 旨在为患者预后的评估提供客观、量化的参考依据。

材料与方法

1. 病例入组

搜集 2013 年 1 月—2018 年 6 月本院手术治疗的 IMCC 患者进行回顾性分析。纳入标准: ① 术前未行放化疗、射频消融等相关治疗; ② 术后行 MR 检查, 检查时间与手术间隔不超过 1 个月; ③ 经手术证实为 IMCC。排除标准: ① 影像学图像欠佳或资料佚失; ② 合并其他恶性肿瘤或存在远处转移。

2. MR 检查

本研究使用的是 3.0T 超导 MRI (3.0T Achieva, 荷兰), 相控体线圈, 外覆呼吸门控。扫描序列 T₁WI 同反相位, 呼吸门控触发 T₂WI。动态增强扫描包括动脉期 (20~35 s)、门脉期 (55~65 s)、肝实质期 (3~5 min), 注射点根据患者血管情况选择手背静脉或者肘静脉用高压注射器注射对比剂 (钆贝酸葡胺), 注射速率 2 mL/s, 剂量 0.1 mmol/kg。

3. MR 征象提取

采集 MR 征象 ① 动脉期强化征象^[11-12]: 弥漫高强化

化 (表现为肿瘤高强度区域占比瘤灶整体超过 70%)、环形强化 (瘤灶周缘呈高强度) 以及弥漫低强化 (图 1)。② 静脉或延迟期充盈缺损。③ 瘤周胆管扩张。④ 肝包膜皱缩。⑤ 病灶形态: 不规则/类圆形。⑥ 病灶数目: 单灶/多灶。⑦ 病灶最大径: 若肝内为多发病灶, 则测量最大病灶。⑧ 肝硬化背景: 存在/不存在。MR 征象的提取由两名具备副主任医师职称的影像诊断医师共同阅片, 并经商讨后达成一致意见。

4. 病例随访

患者手术后每隔 3~6 个月返院复查, 影像学检查包括腹部超声、腹部 CT、肝脏 MRI 或者全身 PET, 当影像学检查发现病灶复发时即为随访终点, 并将 1 年内复发定义早期复发^[13]。

5. 数据统计与分析

使用 R 3.6.1 进行数据统计与分析。通过“tableone”程序包对 IMCC 术后早期复发的相关因子进行单因素分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 分组比较使用独立样本 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 分组比较使用卡方检验。基于多因素分析结果使用“rms”程序包对各危险因素构建 Nomogram 预测模型。以一致性系数 (consistency index, C-index) 来评估模型的区分度, 以校准曲线及 Brier 系数评估模型的校准度, 其中 Brier 系数取值范围在 0~0.25, 其数值越低, 模型的预测校准性能越好。为进一步比较动脉期强化模式对预测模型的意义, 分别建立纳入动脉期强化模式的 Model-whole 以及不纳入动脉期强化模式的 Model-part 并比较两者的 C-index。最好通过决策曲线分析, 比较不同模型的净获益。

结 果

1. IMCC 术后早期复发的单因素分析

经过本研究设定的入组标准, 最终纳入 IMCC 患者共计 92 例, 存在复发组 30 例、无复发组 62 例 (图 2)。单因素分析显示静脉或延迟期充盈缺损、瘤周胆管扩张、肝包膜皱缩、性别、年龄、病灶形态、病灶数目

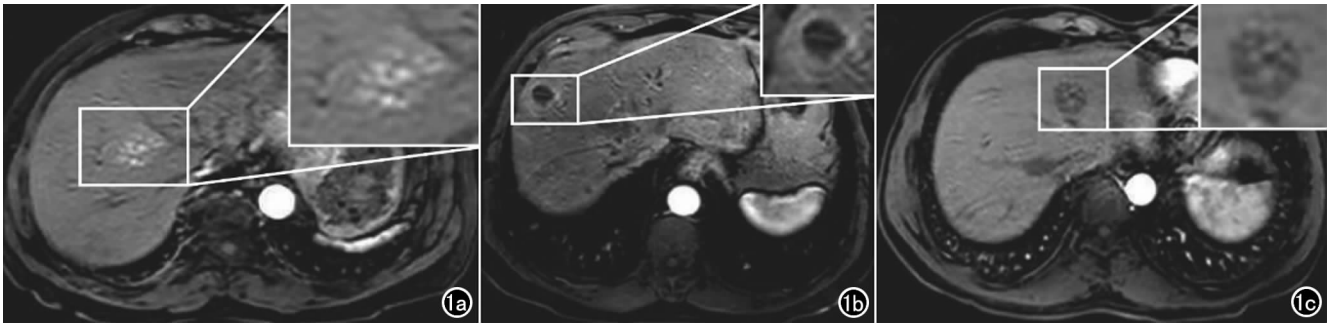


图 1 IMCC 动脉期强化征象。a) 弥漫高强度；b) 环形强化；c) 弥漫低强化。

以及肝硬化背景与 IMCC 术后早期复发无关 ($P>0.05$)；另一方面,动脉期强化模式、病灶最大径、T 分期、N 分期、分化程度、脉管侵犯以及瘤内坏死与 IMCC 术后早期复发有关 ($P<0.05$,表 1)。

表 1 IMCC 早期复发的单因素分析

变量	无复发 (n=62)	早期复发 (n=30)	χ^2/t	P
动脉期强化模式(%)			27.887	<0.001*
环形强化	29 (46.8)	5 (16.7)		
弥漫低强化	13 (21.0)	24 (80.0)		
弥漫高强度	20 (32.3)	1 (3.3)		
静脉或延迟期充盈缺损(%)			0.296	0.587
不存在	54 (87.1)	28 (93.3)		
存在	8 (12.9)	2 (6.7)		
瘤周胆管扩张(%)			1.781	0.182
不存在	34 (54.8)	12 (40.0)		
存在	28 (45.2)	18 (60.0)		
肝包膜皱缩(%)			1.061	0.303
不存在	40 (64.5)	16 (53.3)		
存在	22 (35.5)	14 (46.7)		
性别(%)			1.759	0.185
男性	38 (61.3)	14 (46.7)		
女性	24 (38.7)	16 (53.3)		
年龄(岁)	63.15±12.41	61.70±13.64	0.507	0.613
病灶形态(%)			1.455	0.228
不规则	47 (75.8)	26 (86.7)		
类圆形	15 (24.2)	4 (13.3)		
病灶数目(%)			0.066	0.797
单灶	46 (74.2)	23 (76.7)		
多灶	16 (25.8)	7 (23.3)		
病灶最大径(cm)	4.80±1.93	6.87±2.26	-4.553	<0.001*
T 分期(%)			17.810	<0.001*
T1-2	47 (75.8)	9 (30.0)		
T3-4	15 (24.2)	21 (70.0)		
N 分期(%)			9.811	0.002*
N0	49 (79.0)	14 (46.7)		
N1-2	13 (21.0)	16 (53.3)		
分化程度(%)			14.839	<0.001*
低分化	20 (32.3)	23 (76.7)		
高中分化	42 (67.7)	7 (23.3)		
脉管侵犯(%)			16.423	<0.001*
不存在	46 (74.2)	9 (30.0)		
存在	16 (25.8)	21 (70.0)		
肝硬化背景(%)			1.158	0.282
不存在	43 (69.4)	24 (80.0)		
存在	19 (30.6)	6 (20.0)		
瘤内坏死(%)			16.906	<0.001*
不存在	34 (54.8)	3 (10.0)		
存在	28 (45.2)	27 (90.0)		

注：* 表示差异具有统计学意义

2. IMCC 术后早期复发的多因素分析

多因素分析显示动脉期强化模式 ($OR=4.39$, $95\%CI:1.04\sim18.62$, $P=0.045$), T 分期 ($OR=$

5.73 , $95\%CI:1.28\sim25.77$, $P=0.023$), 分化程度 ($OR=0.021$, $95\%CI:0.05\sim0.89$, $P=0.034$)、脉管侵犯 ($OR=4.74$, $95\%CI:1.13\sim19.87$, $P=0.034$)、瘤内坏死 ($OR=7.15$, $95\%CI:1.27\sim40.26$, $P=0.026$)是预测 IMCC 术后早期复发的独立危险因素。

3. IMCC 术后早期复发列线图预测模型的建立及验证

基于多因素分析结果建立对 IMCC 术后早期复发的列线图预测模型(图 3)。对各危险因素赋分结果显示动脉期强化模式(弥漫高强度,0 分;环形强化,35 分;弥漫低强化,100 分)、T 分期(T1-2,0 分;T3-4,72 分)、分化程度(低分化,61 分;中高分化,0 分)、瘤内坏死(不存在,0 分;存在,70 分)。

对预测模型的校准度评估显示通过观察校准曲线可得出(图 4),模型的预测值及实际观察值拟合较好。此外,Brier 系数等于 0.099,模型的预测校准能力较好。

对预测模型的区分度评估显示该预测模型的 C-index 为 0.911($95\%CI:0.876\sim0.947$),提示该预测模型具备较好的区分能力。

4. MR 动脉期强化模式对 IMCC 术后早期预测模型贡献度

以动脉期强化模式、T 分期、分化程度、瘤内坏死作为预测因子时,该预测模型的 C-index 为 0.911 ($95\%CI:0.876\sim0.947$)。不纳入动脉期强化模式建立 Model-part 时该模型的 C-index 降低为 0.878

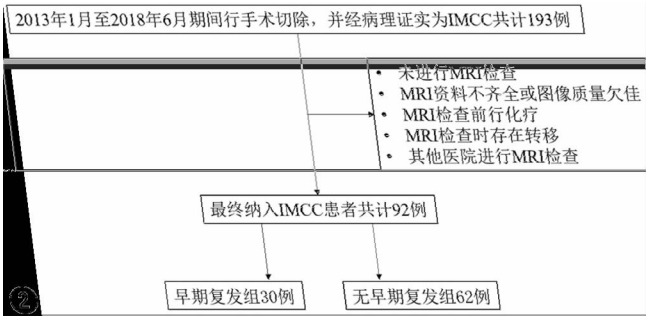


图 2 研究病例入组的流程图

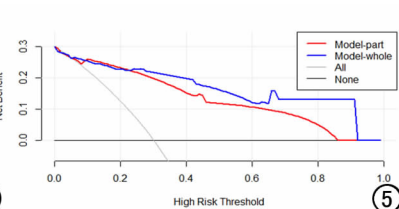
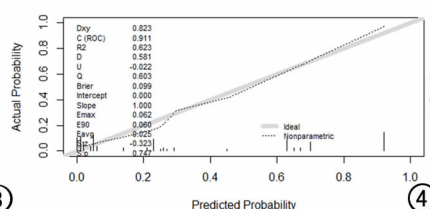
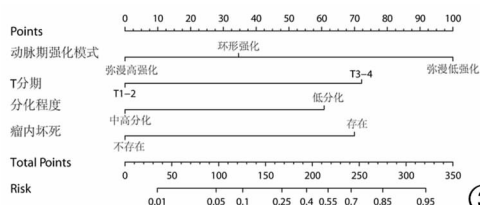


图3 IMCC术后早期复发列线图。图4 IMCC术后早期复发预测模型校准曲线。图5 Model-whole(动脉期强化模式、T分期、分化程度、瘤内坏死)对比Model-part(T分期、分化程度、瘤内坏死)的决策曲线分析。

(95%CI:0.839~0.918);此外,决策曲线分析显示Model-whole与Model-part比较体现出更高的净获益(图5)。

讨论

手术根治性切除是IMCC唯一有效的治疗方案,由于手术根治率较低且术后复发或转移率仍较高,限制了手术方案的总体获益。针对IMCC术后不良预后危险因素的评估是目前研究热点,尚无统一论。列线图是能够简化、直观、可视化表达各因子对结局变量的预测价值,实现对结节变量的量化预测。有鉴于此,本研究在综合既往临床病理因素的列线图基础上进一步联合MR影像学征象,为开发新的预测因子,完善预测模型的客观全面性提供有效的参考工具。

本研究针对IMCC预后因子,最终入组建模的指标包括动脉期强化模式、T分期、分化程度、瘤内坏死;更高的T分期、分化程度更差、瘤内坏死以及动脉期弥漫低强化与IMCC不良预后密切相关。一项meta分析结果表明^[6]低分化的胆管细胞癌预后往往更差;Zhou等^[14]研究指出胆管细胞癌容易发生瘤灶坏死且发生坏死的瘤灶预后更差,本研究亦得到类似结果。值得一提的是本研究进一步发现动脉期弥漫低强化是预测IMCC不良预后的独立危险因素。笔者综合既往文献发现其原因可能在于Baheti等^[15]研究提出IMCC动脉期弥漫低强化的病理基础是病灶坏死率更高造成的。既往发现^[16-17]IMCC在CT或MRI增强扫描表现为动脉期强化明显时此类病灶相对于动脉期低强化者的侵袭性更低且总体生存率更好。另一方面,针对MRI动脉期乏血供特点亦是造成IMCC不良预后的重要因素,本研究结果与之相符^[18-19]。Kang等^[20]研究发现分化程度较好的IMCC动脉期强化程度更好,而分化差的类型由于较多的坏死更易表现为动脉期低强化。由此推测,瘤灶动脉期低强化与更低分化程度相关联,造成其较差的预后。

为建立预测IMCC术后早期复发的列线图,本研究以动脉期强化模式、T分期、分化程度、瘤内坏死作

为预测因子时,该预测模型的C-index为0.911(95%CI:0.876~0.947);且该模型的校准曲线及Brier系数表现较好,提示本研究建立预测模型具有较好的临床应用价值。此外,在不纳入动脉期强化模式建立Model-part时,该模型的C-index降低为0.878(95%CI:0.839~0.918);相应的决策曲线分析亦显示Model-whole与Model-part比较体现出更高的净获益,此结果很好地说明了MR动脉期强化模式对预测IMCC术后早期复发的重要贡献价值。

综上所述,本研究综合临床病理因素及影像学指标建立了预测IMCC术后早期复发的列线图预测模型。更进一步证明了MR动脉期强化模式对预测IMCC术后早期复发的重要性,动脉期弥漫低强化的类型预后更差。本研究亦存在一定的局限性首先是本研究属于单中心研究,可能存在一定程度的选择偏倚;其次,本研究入组病例数有限,有待进一步扩充分析。

参考文献:

- [1] 周萌,周洋,张纯慧,等.肝内胆管癌微血管侵犯术前影像学诊断[J].放射学实践,2020,35(10):1274-1277.
- [2] 单凯,李职跃.不同病理分级的肿块型肝内胆管细胞癌的影像学征象比较[J].放射学实践,2018,33(6):582-586.
- [3] Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Surgery, 2013, 153(6):811-818.
- [4] Hyder O, Marques H, Pulitano C, et al. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an eastern and western experience[J]. JAMA Surg, 2014, 149(5):432-438.
- [5] Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade among patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(7):1284-1291.
- [6] Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Surg, 2014, 149(6):565-574.
- [7] 赵向前,梁斌,张航宇,等.肿块型肝内胆管细胞癌手术切除预后影响因素分析[J].中华肝脏外科手术学电子杂志,2019,8(1):26-30.
- [8] Hyder O, Marques H, Pulitano C, et al. A nomogram to predict

- long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma; an Eastern and Western experience[J]. JAMA Surg, 2014, 149(5):432-438.
- [9] Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? [J]. Cancer, 2015, 121(22):3998-4006.
- [10] 李起, 张瑞, 陈晨, 等. 肝内胆管细胞癌预后影响因素分析及生存列线图建立[J]. 国际外科学杂志, 2020, 47(2):86-92, f4.
- [11] Hwang J, Kim YK, Park MJ, et al. Differentiating combined hepatocellular and cholangiocarcinoma from mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(4):881-889.
- [12] Choi SY, Kim YK, Min JH, et al. Added value of ancillary imaging features for differentiating scirrhous hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma on gadoxetic acid-enhanced MR imaging[J]. Eur Radiol, 2018, 28(6):2549-2560.
- [13] 赵丽, 梁萌, 马霄虹, 等. 增强 MRI 纹理分析技术对肝内胆管细胞癌术后早期复发的预测价值[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(7):1039-1043.
- [14] Zhou XD, Tang ZY, Fan J, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: report of 272 patients compared with 5,829 patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(8):1073-1080.
- [15] Baheti AD, Tirumani SH, Rosenthal MH, et al. Diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comprehensive update for the radiologist[J]. Clin Radiol, 2014, 69(12):e463-e470.
- [16] Nanashima A, Abo T, Murakami G, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: relationship between tumor imaging enhancement by measuring attenuation and clinicopathologic characteristics[J]. Abdom Imaging, 2013, 38(4):785-792.
- [17] Ariizumi S, Kotera Y, Takahashi Y, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma with marked enhancement on arterial-phase computed tomography reflects favorable surgical outcomes[J]. J Surg Oncol, 2011, 104(2):130-139.
- [18] Min JH, Kim YK, Choi SY, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: arterial enhancement patterns at MRI and prognosis[J]. Radiology, 2019, 290(3):691-699.
- [19] 李炳荣, 张坤, 周柳晓, 等. 动脉期肿瘤血供特征在评估肿块型肝内胆管细胞癌患者预后中的价值[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(6):563-567.
- [20] Kang Y, Lee JM, Kim SH, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: enhancement patterns on gadoxetic acid-enhanced MR images[J]. Radiology, 2012, 4(3):751-770.

(收稿日期:2020-10-10 修回日期:2021-02-26)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目,该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办 13 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动,稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等);②来稿应提供详细的病例资料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;③来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括横向图片(X线、CT或MRI等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如CT平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每帧图片均需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见2个月后的杂志最后一页,如第一部分问题在1期杂志正文首页,第二部分答案则在3期杂志正文末页)

栏目主持:石鹤 联系电话:027-69378385 15926283035