

## · 国家自然科学基金专栏 ·

## 基于 MRI 预测肿块型肝内胆管细胞癌分化程度的研究价值

陈祥, 朱静芬, 李勇刚

**【摘要】 目的:**探讨磁共振成像(MRI)定性、定量参数在肿块型肝内胆管细胞癌细胞分化程度的预测价值。**方法:**回顾性分析 2016 年 3 月—2022 年 3 月 81 例经手术病理证实为肿块型肝内胆管细胞癌(MICC)患者临床、病理、MRI 资料。将患者分为中分化组(29 例)和低分化组(52 例),采用  $t$  检验或  $\chi^2$  检验比较两组在临床、MRI 定性以及定量参数方面的差异,将单因素分析中具有统计学差异的变量纳入 Logistic 回归进行分析用来建立 MRI 模型。受试者操作特征(ROC)曲线被用于分析模型的诊断效能。**结果:**单因素分析显示两组间肝内转移灶、动态强化模式、肝胆期强化模式、扩散加权成像(DWI)、直径的差异有统计学意义( $P$  值分别为 0.032、 $<0.001$ 、0.035、0.017、0.001)。动态强化模式、直径是预测 MICC 分化程度的独立预测因子,所得 MRI 模型 ROC 曲线下面积 0.806,敏感度 71.2%,特异度 79.3%。**结论:**动态强化模式、直径是预测 MICC 分化程度的独立危险因素,MRI 模型具有良好的诊断效能。

**【关键词】** 肝肿瘤;胆管细胞癌;病理学;磁共振成像

**【中图分类号】** R735.7;R730.261;R-05;R445.2 **【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1000-0313(2023)10-1227-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.10.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Predicting the pathological differentiation grade of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma based on MRI** CHEN Xiang, ZHU Jing-fen, LI Yong-gang. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the value of MR features and quantitative parameters for predicting the differentiation grade of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma (MICC). **Methods:** The clinical, pathological and MRI data of 81 patients with surgical pathologically confirmed as MICC were retrospectively analyzed between March 2016 and March 2022. The patients were divided into moderately differentiated ( $n=29$ ) and poor-differentiated group ( $n=52$ ). The clinical, MRI features and quantitative parameters were compared by  $t$ -test or  $\chi^2$  test. Univariate and multivariate logistic regression analysis were performed to establish MRI-based model. The receiver operating characteristics (ROC) curve was used to analyze the diagnostic performance. **Results:** Univariate analysis showed intrahepatic metastasis, dynamic enhancement pattern, hepatobiliary phase enhancement pattern, diffusion-weighted imaging (DWI) and diameter differed between two groups ( $P=0.032, <0.001, 0.035, 0.017$  and  $0.001$ , respectively). The dynamic enhancement patterns and diameter were independent predictors for MICC. The area under ROC curve, sensitivity and specificity of MRI model were 0.806, 71.2% and 79.3%, respectively. **Conclusion:** Dynamic enhancement patterns and diameter are independent risk factors for predicting MICC and MRI-based model shows good diagnostic performance.

**【Key words】** Liver neoplasms; Cholangiocellular carcinoma; Pathology; Magnetic resonance imaging

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)是一种起源于肝内胆管上皮细胞的原发性肝脏

肿瘤,约占所有原发性肝脏恶性肿瘤的 10%~20%<sup>[1,2]</sup>。形态学 ICC 可分为 3 个不同的亚型即肿块形成型、导管周围浸润型和导管内生型<sup>[3]</sup>。最常见的为肿块形成型<sup>[4,5]</sup>。完整的病灶和门静脉淋巴结切除是患者长期生存的主要方法。1 年和 5 年总生存率分别约为 30% 和 18%<sup>[6]</sup>。病理分化程度通常被认为

作者单位:215006 江苏,苏州大学附属第一医院放射科/苏州大学影像医学研究所

作者简介:陈祥(1989—),男,江苏连云港人,硕士研究生,住院医师,主要从事腹部和盆腔影像学。

通讯作者:李勇刚, E-mail:liyonggang224@163.com

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671743)

是 ICC 的预后因素,ICC 的高分化通常预示着更长的生存期<sup>[7,8]</sup>。病理分化程度的评估方法主要依靠穿刺或术后病理检测。然而,对于不适合穿刺和外科手术患者非侵入性的评估病理分化程度有助于选择适当的治疗方法,提高生存率。少有文章报道使用 MRI 去预测 ICC 病理分化程度<sup>[9]</sup>。我们假设 MRI 对于预测肿块型肝内胆管细胞癌(mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma, MICC)病理分化程度是有用的。基于这个假设,我们试图非侵入的预测 MICC 的病理分化程度。

## 材料与方法

### 1. 一般资料

回顾性分析 2016 年 3 月—2022 年 3 月经穿刺或手术病理证实为肿块型胆管细胞癌的 81 例患者。纳入标准:①患者有完整的病理记录;②术前或穿刺活检前 1 个月内行钆塞酸二钠增强 MRI(gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid magnetic resonance imaging, Gd-EOB-DTPA-MRI)增强检查。排除标准:有肝脏手术或介入治疗史;MRI 检查图像质量差;合并有其他肝脏恶性肿瘤。

### 2. 病理分析

组织病理学检查由两名经验丰富的病理学家进行,他们对放射学和临床结果一无所知。MICC 的组织学分级采用既定标准。G1:高分化;G2:中分化;G3:低分化<sup>[10]</sup>。如果病变包含不同分化程度的区域,则根据较差的分化程度对病变进行分类。

### 3. 检查方法

所有患者采用德国 Siemens Skyra 3.0T MR 仪和体部相控阵线圈进行扫描,扫描时使用呼吸门控技术,扫描序列包括:①同/反相位  $T_1$  WI,重复时间 4.11 ms,回波时间 1.24 ms,层厚 3.6 mm,视野 260 mm×320 mm;②脂肪抑制  $T_2$  WI,重复时间 3000 ms,回波时间 82 ms,层厚 6.5 mm,视野 320 mm×320 mm;③  $T_1$  WI 脂肪抑制动态增强序列,采用高压注射器由肘静脉团注钆塞酸二钠(拜耳医药保健有限公司),剂量为 0.025 mmol/kg,注射速率 1.0 mL/s,注射对比剂后 20 s 扫描动脉期(arterial phase, AP)图像,60 s 扫描门静脉期(portal phase, PP)图像,120 s 扫描过渡期(transitional phase, TP)图像,肝胆期(hepatobiliary phase, HBP)扫描时间为注射对比剂 20 min 后,扫描参数为重复时间 4.15 ms,回波时间 1.96 ms,层

厚 3.6 mm,视野 260 mm×230 mm。

### 4. MRI 定性分析

2 名放射科诊断医师(9 年和 10 年腹部诊断工作经验)独立阅片。分歧时协商达成统一结论。分析过程中对放射科诊断医师隐藏患者的临床表现、相关实验室检查以及病理信息。当肝内存在多个病灶时,则评估最大病灶。主要评估内容包括:

MRI 定性特征主要包括  $T_1$  加权成像( $T_1$ -weighted imaging,  $T_1$  WI)、 $T_2$  加权成像( $T_2$ -weighted imaging,  $T_2$  WI)、弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、动脉期增强模式、动态增强模式、肝胆期(hepatobiliary phase, HBP)增强模式、形态学和辅助特征。 $T_1$  WI 和  $T_2$  WI 分为低信号、等信号和高信号(病变的信号强度为病灶的最大层面信号与周围正常肝实质作对比)。DWI 包括①弥漫性高信号:高信号区域超过肿瘤的总面积的 1/3。②部分高信号:高信号区域小于肿瘤总面积的 1/3<sup>[11]</sup>(图 1)。动脉期增强模式包括①边缘强化:肿瘤外周高强度区域小于肿瘤总面积 10%(图 3b)。②部分强化:肿瘤高强度区域占肿瘤总面积的 10%~70%(图 2b)。③弥漫性强化:肿瘤高强度区域大于肿瘤总面积 70%<sup>[12,13]</sup>。动态增强模式主要包括 3 种类型。渐进型:动脉期病灶外周部呈环状、花环样强化,随时间延迟逐渐向中央充填样强化;稳定型:动脉期与门脉期强化程度与范围基本保持不变;退出型:病灶整体动脉期强化明显,静脉期强化减退。HBP 增强模式分为 3 种类型。①靶征:病灶外缘呈低信号环,中央呈弥漫性高信号(图 2e)。②部分强化:病灶局部呈高信号,其余部分呈低信号(图 3e)。③低强化:病灶整体呈低信号。病灶位置:分为肝左叶、肝右叶以及跨叶 3 种形式。形态学特征:主要为病灶的形态和边界两个方面。形态:圆形或类圆形;分叶状;不规则。边界:边界清楚;边界不清。卫星灶:最大病灶周围 2 cm 范围内的病灶。肝内转移灶:最大病灶周围 2 cm 以外与其信号类似的病灶。伴随征象有①胆管扩张;无胆管扩张;有胆管扩张。②肝包膜皱缩:

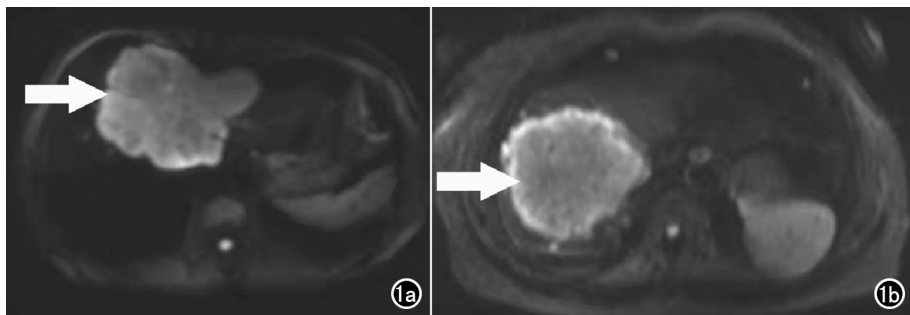


图 1 DWI 图。a) 弥漫性高信号,高信号区域超过肿瘤的总面积的 1/3; b) 部分高信号,高信号区域小于肿瘤总面积的 1/3。

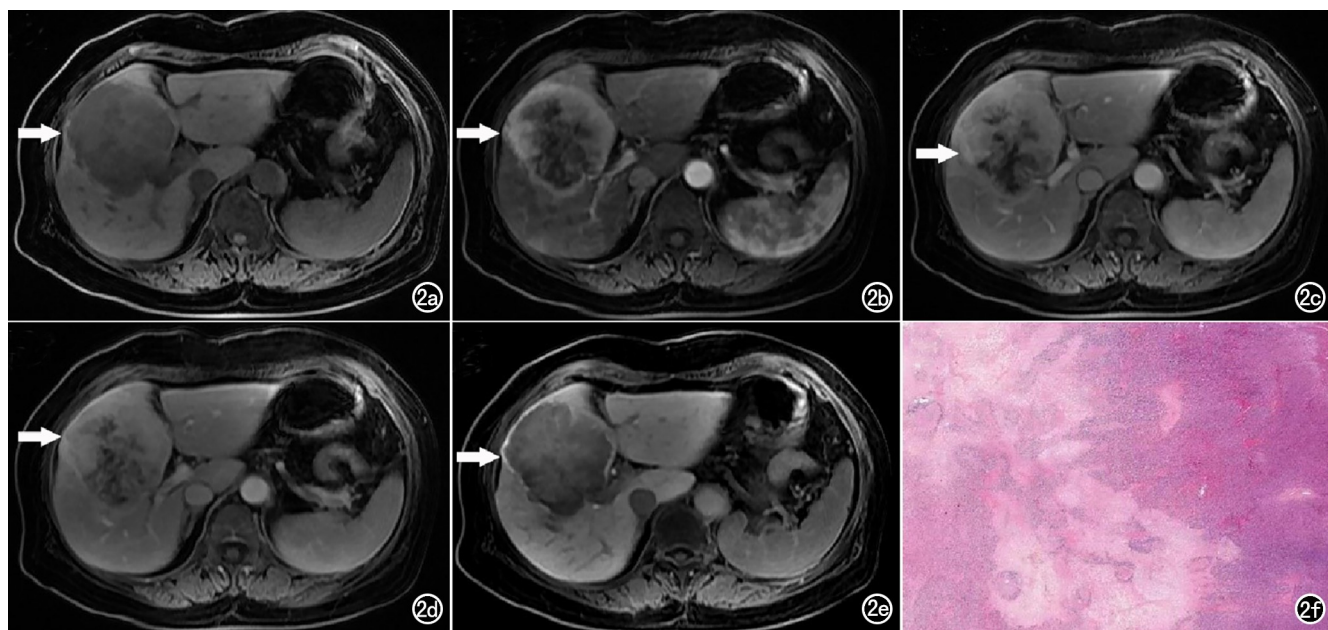


图 2 71 岁,女,MICC 患者,病理分化程度为中分化,磁共振显示为病变位于肝右叶。a) 肿瘤平扫呈均匀性低信号; b) 动脉期表现为部分强化; c) 门静脉期强化程度和范围增加; d) 过渡期强化程度和范围增加; e) 病灶外缘呈低信号环,中央呈弥漫性高信号; f) 病理表现为外周大量肿瘤细胞,而纤维间质稀少。

肝包膜局部向内凹陷,凹陷距离在 1 cm 以内。③腹水:腹膜腔内液体。④晕征:动脉期病灶周围肝实质出现的环形异常高信号。⑤ HBP 灶周低信号:肝胆期(HBP)病灶周围肝实质出现的低信号。⑥异常灌注:肝动脉期部分肝实质一过性强化(THAE),而门静脉期恢复为等或稍高信号。

### 5. MRI 定量分析

两名放射科医生使用 MicroDicom 进行定量分析。MRI 定量分析主要包括  $T_2WI$  上病变的直径、ADC 平均值、标准化 ADC 值和 HBP 上信号比(SIR-HBP)。每位放射科医生在  $T_2WI$  轴面图像上测量病灶最大层面直径,然后取平均直径。ADC 信号强度(signal intensity, SI)的测量避免最外层以排除相邻病变组织的部分体积效应。正常肝实质中的感兴趣区(region of interest, ROI)约  $1\text{ cm}^2$  的大小。通过使用以下公式来计算病变的 ADC 平均值:  $ADC = \ln(S2/S1)/(b1 - b2)$ , 其中 S1 和 S2 分别是 b 值中 b1 为 0 或 50 而 b2 为  $800\text{ s/mm}^2$  处的信号强度。标准化 ADC(nADC)值被定义为 ADC 平均值相对于肝实质  $ADC_{\text{tumor}}/ADC_{\text{liver}}$  的比率<sup>[14,15]</sup>。HBP 轴面图像上测量病灶的最大层面以及上、下层面的感兴趣区域(ROI),然后取平均 SIR-HBP。同样的方法用于测量正常肝实质信号强度。每个 ROI 的大小和位置一致,避免胆管、血管、出血、囊肿和坏死。将 ROI 放置在大小约  $1\text{ cm}^2$  正常肝实质中。基于这些定量测量, HBP 上病变的信号相对于肝实质的信号比(SIR-HBP)定义如

下:  $HBP(SIR-HBP) = SI_{\text{lesion}}/SI_{\text{liver}}$ 。

### 6. 统计学方法

两名放射科医生使用组内相关系数(ICC)评估直径、ADC 和肿瘤 SIR-HBP 的一致性。  $ICC > 0.75$  表示一致性良好。连续变量采用独立 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,分类变量采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。单变量分析中的显著性变量( $P < 0.05$ )作为协变量用于多变量 logistic 回归分析,建立 MRI 模型。通过接收器受试者操作特征(the receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析诊断效能,计算曲线下面积、敏感度、特异度。 $P < 0.05$  被认为具有统计学意义。

## 结 果

### 1. 临床和病理特征

人口学和病理学特征如表 1。81 例 MICC 患者范围 37~85 岁(平均年龄  $61.51 \pm 1.20$  岁)包括 49 名男性范围 39~85 岁(平均年龄  $61.04 \pm 11.04$  岁)和 32 名女性范围 37~80 岁(平均年龄  $62.22 \pm 10.58$  岁)。慢性肝炎、肝硬化、Child-Pugh 评分、血吸虫病史、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、碳水化合物抗原 19-9(CA-19-9 Antigen, CA19-9)无显著性差异( $P > 0.05$ , 表 1)。

### 2. MRI 定性分析

在肿块型肝内胆管细胞癌分化程度的形态学和辅助体征分析中,肝内转移灶有统计学意义的差异( $P =$

表 1 肿块型肝内胆管细胞癌分化程度的临床特征

| 指标            | 中分化<br>(n=29) | 低分化<br>(n=52) | $\chi^2/t$ | <i>P</i> |
|---------------|---------------|---------------|------------|----------|
| 年龄(岁)         | 63.48±10.50   | 60.40±10.92   | 1.233      | 0.221    |
| 性别            |               |               | 0.066      | 0.797    |
| 男             | 17(58.6)      | 32(61.5)      |            |          |
| 女             | 12(41.4)      | 20(38.5)      |            |          |
| 慢性肝炎          | 1.914         | 0.167         |            |          |
| 阳性            | 15(51.7)      | 35(67.3)      |            |          |
| 阴性            | 14(48.3)      | 17(32.7)      |            |          |
| 肝硬化           |               |               | 0.548      | 0.459    |
| 阳性            | 22(75.9)      | 43(82.7)      |            |          |
| 阴性            | 7(24.1)       | 9(17.3)       |            |          |
| Child-Pugh 评分 |               |               | 0.746      | 0.388    |
| A 级           | 25(89.3)      | 41(78.8)      |            |          |
| B 级           | 3(10.7)       | 11(21.2)      |            |          |
| C 级           | 0(0.0)        | 0(0.0)        |            |          |
| 血吸虫病史         |               |               | 0.893      | 1.000    |
| 阳性            | 29(100.0)     | 51(98.1)      |            |          |
| 阴性            | 0(0.0)        | 1(1.9)        |            |          |
| AFP           |               |               | 1.850      | 0.174    |
| <20μg/L       | 27(93.1)      | 41(78.8)      |            |          |
| >20μg/L       | 2(6.9)        | 11(21.2)      |            |          |
| CEA           |               |               | 0.180      | 0.672    |
| <5ng/mL       | 24(82.8)      | 41(78.8)      |            |          |
| >5ng/mL       | 5(17.2)       | 11(21.2)      |            |          |
| CA19-9        |               |               | 0.226      | 0.635    |
| <37u/mL       | 18(62.1)      | 35(67.3)      |            |          |
| >37u/mL       | 11(37.9)      | 17(32.7)      |            |          |

\* AFP:甲胎蛋白;CEA:癌胚抗原;CA19-9:碳水化合物抗原 19-9。

表 2 肿块型肝内胆管细胞癌组织分化程度的形态学和辅助体征分析

| 指标     | 中分化<br>(n=29) | 低分化<br>(n=52) | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|--------|---------------|---------------|----------|----------|
| 位置     |               |               | 3.603    | 0.165    |
| 右叶     | 7             | 16            |          |          |
| 左叶     | 20            | 26            |          |          |
| 跨叶     | 2             | 10            |          |          |
| 边缘     |               |               | 0.000    | 0.994    |
| 清晰     | 24            | 43            |          |          |
| 不清晰    | 5             | 9             |          |          |
| 形态     |               |               | 3.001    | 0.223    |
| 圆形或类圆形 | 17            | 21            |          |          |
| 分叶状    | 8             | 24            |          |          |
| 不规则    | 4             | 7             |          |          |
| 卫星灶    |               |               | 0.665    | 0.415    |
| 阳性     | 15            | 22            |          |          |
| 阴性     | 14            | 30            |          |          |
| 肝内转移灶  |               |               | 4.574    | 0.032    |
| 阳性     | 9             | 29            |          |          |
| 阴性     | 20            | 23            |          |          |
| 胆管扩张   |               |               | 0.893    | 0.345    |
| 阳性     | 13            | 29            |          |          |
| 阴性     | 16            | 23            |          |          |
| 肝包膜皱缩  |               |               | 0.313    | 0.576    |
| 阳性     | 13            | 20            |          |          |
| 阴性     | 16            | 32            |          |          |
| 腹水     |               |               | 0.556    | 0.456    |
| 阳性     | 17            | 26            |          |          |
| 阴性     | 12            | 26            |          |          |

0.032)。MICC 肝内转移灶以低分化为 主(29/52)。在位置、边缘、轮廓、卫星病变、胆道扩张、包膜回缩和腹水方面没有统计学意义的差异( $P>0.05$ ,表 2)。

MRI 增强序列中动态增强模式、HBP 增强模式对于肿块型肝内胆管细胞癌分化程度有统计学意义的差异( $P<0.001$ , $P=0.035$ ,表 3)。中分化组的动态增强模式以渐进型为主(22/29)。低分化组为稳定型(35/52)。肿块型肝内胆管细胞癌分化程度中中分化组最常见的 HBP 增强模式是靶征(18/29),而部分强化主要出现在低分化组(31/52)。

常规 MRI 序列中中分化组和低分化组的扩散加权成像(DWI)差异具有统计学意义( $P=0.017$ )。中分化组 DWI 最常见表现为弥漫性高信号(18/29);低分化组为部分高信号(34/52),其他特征差异无统计学意义( $P>0.05$ ,图 2、3)。

表 3 肿块型肝内胆管细胞癌分化程度 MRI 定性特征比较

| 指标                | 中分化<br>(n=29) | 低分化<br>(n=52) | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|-------------------|---------------|---------------|----------|----------|
| 动脉期增强模式           |               |               | 0.752    | 0.687    |
| 边缘强化              | 14            | 28            |          |          |
| 部分强化              | 7             | 14            |          |          |
| 弥漫性强化             | 8             | 10            |          |          |
| 动态增强模式            |               |               | 28.164   | <0.001   |
| 渐进型               | 22            | 12            |          |          |
| 稳定型               | 3             | 35            |          |          |
| 退出型               | 4             | 5             |          |          |
| HBP 增强模式          |               |               | 6.361    | 0.035    |
| 靶征                | 18            | 18            |          |          |
| 部分强化              | 9             | 31            |          |          |
| 低强化               | 2             | 3             |          |          |
| 异常灌注              |               |               | 1.850    | 0.174    |
| 阳性                | 2             | 11            |          |          |
| 阴性                | 27            | 41            |          |          |
| 晕征                |               |               | 0.385    | 0.535    |
| 阳性                | 4             | 10            |          |          |
| 阴性                | 25            | 42            |          |          |
| HBP 灶周低信号         |               |               | 1.730    | 0.188    |
| 阳性                | 8             | 22            |          |          |
| 阴性                | 21            | 30            |          |          |
| T <sub>1</sub> WI |               |               | —        | 1.000    |
| 低信号               | 29            | 51            |          |          |
| 等信号               | 0             | 1             |          |          |
| 高信号               | 0             | 0             |          |          |
| T <sub>2</sub> WI |               |               | —        | 1.000    |
| 低信号               | 0             | 0             |          |          |
| 等信号               | 0             | 1             |          |          |
| 高信号               | 29            | 51            |          |          |
| DWI               |               |               | 5.683    | 0.017    |
| 弥漫性高信号            | 18            | 18            |          |          |
| 部分高信号             | 11            | 34            |          |          |

3. MRI 定量分析

肿块型肝内胆管细胞癌分化程度 MRI 定量特征比较如表 4。两个影像医师之间的直径、SIR-HBP、ADC<sub>mean</sub>和 nADC<sub>mean</sub>的一致性极好(ICC>0.75)。81 名患者(中位直径为 5.89 cm,范围为 3.38~8.13 cm);肿块型肝内胆管细胞癌的直径范围为 1.54~14.40 cm,包括中分化组(中位直径为 3.69 cm;范围 1.54~9.83 cm)和低分化组(中位直径为 6.12 cm;范围 1.99~14.40cm)。肿块型肝内胆管细胞癌分化程

表 4 肿块型肝内胆管细胞癌分化程度 MRI 定量特征比较

| 指标                                                          | 中分化(n=29)       | 低分化(n=52)        | tZ     | P     |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|--------|-------|
| 直径(cm)                                                      | 3.69(2.64,6.49) | 6.12(4.37,8.31)  | -3.305 | 0.001 |
| SIR-HBP                                                     | 0.56±0.19       | 0.59±0.19        | -0.660 | 0.511 |
| ADC <sub>mean</sub> (×10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s)  | 1.23(0.70~0.15) | 1.30(1.10~1.71)  | -1.049 | 0.294 |
| nADC <sub>mean</sub> (×10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s) | 0.02(0.09~0.42) | 0.046(0.11~0.84) | -1.537 | 0.124 |

\* SIR-HBP: HBP 上病变肝实质的信号比

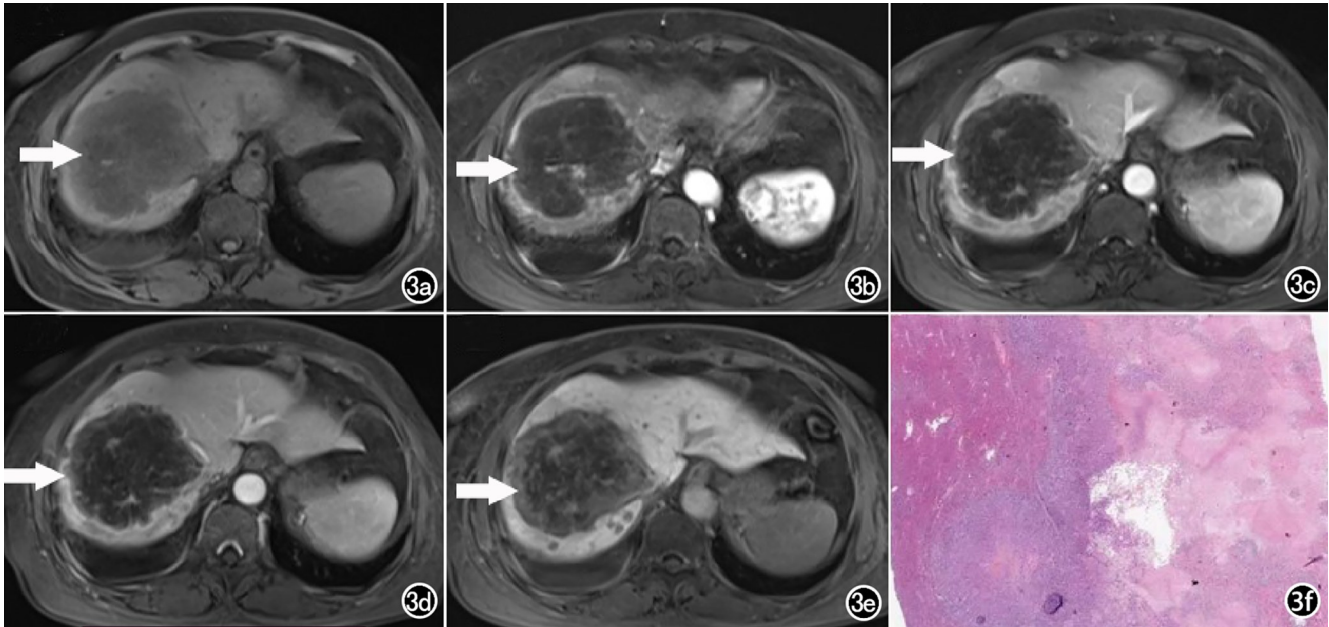


图 3 71 岁,女,MICC 患者,病理分化程度为低分化,磁共振显示病变位于肝右叶。a) 肿瘤平扫呈不均匀性低信号;b) 动脉期表现为边缘性强化;c) 门脉期强化程度和范围保持不变;d) 过渡期强化程度和范围保持不变;e) 病灶表现为部分强化;f) 病理表现为外周肿瘤细胞较少,而纤维间质较多。

度中中分化组和低分化组之间的直径差异具有统计学意义( $P=0.001$ )。中分化组和低分化组 SIR-HBP、 $ADC_{mean}$  和  $nADC_{mean}$  的分化程度无统计学差异( $P>0.05$ )。

4. 模型的诊断效能

肿块型肝内胆管细胞癌分化程度的多变量 Logistic 回归结果如表 5。从 MRI 模型的多变量 Logistic 回归中获得的独立预测因子是动态增强模式(OR 3.201,95%CI 1.406,7.287, $P=0.006$ )和直径(OR 1.295,95CI 1.020,1.645, $P=0.034$ )。用于预测肿块型肝内胆管细胞癌的 MRI 模型的 AUC 为 0.806 (95%CI:0.703~0.885)。当阈值为 0.69 时,敏感度和特异度分别为 71.2%和 79.3%(图 4)。

表 5 肿块型肝内胆管细胞癌分化程度的多因素 logistics 回归结果分析

| MRI 模型/特征 | P     | OR    | 95%CI       |
|-----------|-------|-------|-------------|
| 肝内转移灶     | 0.612 | 1.347 | 0.426~4.263 |
| HBP 强化模式  | 0.412 | 1.484 | 0.578~3.809 |
| DWI       | 0.232 | 1.954 | 0.651~5.862 |
| 动态强化模式    | 0.006 | 3.201 | 1.406~7.287 |
| 直径        | 0.034 | 1.295 | 1.020~1.645 |

\* OR:比值比;CI:可信区间;HBP:肝胆期;DWI:弥散加权成像

讨 论

本研究显示 MRI 定性、定量参数分析可以很好的

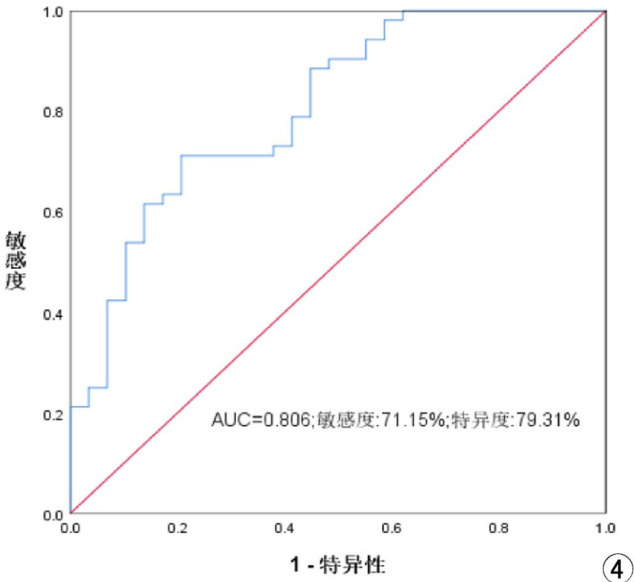


图 4 Logistic 分析预测 MICC 分化程度 ROC 曲线

预测 MICC 的病理分化程度。本研究病理分化程度不同,影像征象存在明显的不同,其中动态强化模式以及病灶直径是 MICC 分化程度的独立预测因素。ROC 曲线下面积为 0.806,敏感度 71.2%,特异度 79.3%。

病理分化程度是 MICC 患者的预后重要的生物学指标。然而,MI CC 的病理分化程度主要通过术后病理或穿刺进行评估,其过程是侵入性的。而对于一些不适合穿刺或外科手术患者来说,如果能够治疗前非侵入性的预测患者的病理分化程度,这对于治疗方式选择和预后都会产生影响。本研究我们开发了 MRI 模型用于预测病理分化程度。结果表明 MRI 模型在预测病理分化程度方面具有良好的表现,这将有助于医生制定更合理的治疗策略。

MI CC 的强化模式是预后的重要影像学特征。MRI 定性参数分析中动态强化方式表现出明显的不同,低分化的 MICC 并没有表现出通常所认为的渐进性强化方式,而是表现为门脉期与动脉期保持一致。我们考虑可能的原因是低分化的肿瘤中央部分由致密的纤维组织结构、凝固性坏死或者玻璃样变成分构成,从而导致对比剂没有向心性填充<sup>[14,16]</sup>。中分化和低分化组中 HBP 强化方式尽管不是鉴别的独立预测因素,但是两组之间有统计学差异。中分化组的 HBP 强化方式主要为靶征,而低分化组为部分强化为主。中分化组靶征的原因考虑为纤维组织间隙被造影剂填充所致<sup>[17,18]</sup>。低分化组并没有像通常所认为的,而是表现为部分强化,这同样考虑为中央未强化部分为凝固性坏死,玻璃样变或者过度致密的纤维组织所造成<sup>[14,16]</sup>。DWI 是一种基于组织体素内水分子随机布朗运动的 MR 成像形式,反映了基于细胞密度和结构变化的肿瘤微环境<sup>[19,20]</sup>。DWI 分析中中分化组的 DWI 主要以弥漫性高信号为主,而低分化组的 DWI 主要以部分高信号为主。中分化组中弥漫性的高信号考虑主要是周围细胞面积较大,而纤维组织较少导致。如 Kim 等<sup>[21]</sup>报告与其显示较少的中央纤维间质,较大的细胞面积,更频繁的胆管细胞成分,坏死部分较少有关。而低分化组的 DWI 影像表现如 Asayama 等<sup>[22]</sup>所报告的同 MICC 延迟期 CT 图像上呈明显强化相同,与密集纤维间质中分散的肿瘤细胞区域相关。Lee 等<sup>[11]</sup>研究表明 DWI 扩散程度 $<1/3$  的患者无病及总生存率较扩散程度 $\geq 2/3$  的患者低,DWI 可作为术前评估肿块形成 ICC 患者的预后指标,这与我们的研究结果相一致。对于 MRI 定量分析来说,两组的直径存在统计学差异。我们的研究表明低分化组的较中分化组的平均直径大。这与以前的研究保持一致。Spolverato 等<sup>[23]</sup>的研究表明肿瘤大小增加与肿瘤分

级恶化有关,低分化肿瘤的发生率随着 ICC 肿瘤大小的增加而增加。中分化组平均直径 $<5$  cm,而低分化组直径 $>5$  cm,这与最新修订的 AJCC 第 8 版以 5 cm 为界作为预后的指标相符<sup>[24]</sup>,有机构研究表明最大肿瘤直径 $>5$  cm 是总体生存的独立预后因素<sup>[25-27]</sup>。这与病理分化程度和预后的关系相符,通常 ICC 的病理分化程度越低代表预后越差<sup>[28]</sup>。邓启明等<sup>[9]</sup>的研究表明 ADC<sub>mean</sub> 是预测 MICC 的独立预测因素,而我们的研究中却不存在统计学差异,我们考虑是由于样本量不同导致的。

我们的研究有 3 个局限性。①这是一项回顾性研究,限制了患者人群的选择,这可能导致选择的偏差性。②虽然在研究中对选定的 ROI 形态、大小和位置等因素给予了足够的注意,但仍难免存在操作误差。③本文中样本量偏少,因此结果可能不够稳健。但考虑到本研究选取的病例为肝内胆管细胞癌的一个亚分类且只选取钆塞酸二钠增强扫描的患者,结果具有一定可解释性,仍对其进行展示。该结果的可靠性尚需进一步研究的确证。未来的研究中多中心、更大的样本量以及放射组学方法的引入,对于提高诊断效能以及进一步细化研究可能更有帮助。

综上所述,我们的研究表明 MICC 的 MRI 定性、定量分析可以成为预测病理分化程度的一个有效方法。

#### 参考文献:

- [1] Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma-evolving concepts and therapeutic strategies [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(2): 95-111.
- [2] Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging diagnosis of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma: recent advances and challenges [J]. Radiology, 2018, 288(1): 7-13.
- [3] Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 65.
- [4] Saleh M, Virarkar M, Bura V, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings [J]. Abdominal Radiology (New York), 2020, 45(11): 3662-3680.
- [5] 唐陈伟, 汤朝晖, 全志伟. 肝内胆管癌的诊断与分类方法 [J]. 中华外科杂志, 2019, 57(4): 313-315.
- [6] EL-Diwany R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2019, 28(4): 587-599.
- [7] Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management [J]. Nature reviews Gastroenterology & Hepatology, 2020, 17(9): 557-588.
- [8] Kendall T, Verheij J, Gaudio E, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma [J]. Liver Int, 2019, 39(Suppl 1): 7-18.
- [9] 邓启明, 杨新官, 黄文健, 等. 联合多种 MRI 参数预测肝内肿块型胆管细胞癌分化程度的研究 [J]. 国际医学放射学杂志, 2020, 43(1): 17-20, 25.
- [10] Washington MK, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the ex-

- amination of specimens from patients with carcinoma of the intrahepatic bile ducts[J]. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2010, 134(4): e14-18.
- [11] Lee J, Kim SH, Kang TW, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: diffusion-weighted imaging as a preoperative prognostic marker[J]. Radiology, 2016, 281(1): 119-128.
- [12] 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.
- [13] 熊星, 漆万银. 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[J]. 放射学实践, 2021, 36(10): 1243-1247.
- [14] Lewis S, Besa C, Wagner M, et al. Prediction of the histopathologic findings of intrahepatic cholangiocarcinoma: qualitative and quantitative assessment of diffusion-weighted imaging [J]. Eur Radiol, 2018, 28(5): 2047-2057.
- [15] Fattach HE, Dohan A, Guerrache Y, et al. Intrahepatic and hilar mass-forming cholangiocarcinoma: qualitative and quantitative evaluation with diffusion-weighted MR imaging[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(8): 1444-1451.
- [16] Haradome H, Unno T, Morisaka H, et al. Gadoteric acid disodium-enhanced MR imaging of cholangiolocellular carcinoma of the liver: imaging characteristics and histopathological correlations [J]. Eur Radiol, 2017, 27(11): 4461-4471.
- [17] Granata V, Catalano O, Fusco R, et al. The target sign in colorectal liver metastases: an atypical Gd-EOB-DTPA "uptake" on the hepatobiliary phase of MR imaging[J]. Abdom Imaging, 2015, 40(7): 2364-2371.
- [18] 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.
- [19] Elsholtz FHJ, Erxleben C, Bauknecht HC, et al. Reliability of NIRS criteria in the interpretation of contrast-enhanced magnetic resonance imaging considering the potential role of diffusion-weighted imaging[J]. Eur Radiol, 2021, 31(8): 6295-6304.
- [20] Gourtsoyianni S, Santinha J, Matos C, et al. Diffusion-weighted imaging and texture analysis: current role for diffuse liver disease [J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(11): 3523-3531.
- [21] Kim SA, Lee JM, Lee KB, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern——correlation with clinicopathologic findings [J]. Radiology, 2011, 260(1): 148-157.
- [22] Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Radiology, 2006, 238(1): 150-155.
- [23] 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.
- [24] Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates [J]. Chinese Clinical Oncology, 2018, 7(5): 52.
- [25] Hwang S, Lee YJ, Song GW, et al. Prognostic impact of tumor growth type on 7th AJCC staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience of 659 cases [J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(7): 1291-1304.
- [26] Ali SM, Clark CJ, Mounajjed T, et al. Model to predict survival after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: the mayo clinic experience [J]. HPB (Oxford), 2015, 17(3): 244-250.
- [27] Doussot A, Gonen M, Wiggers JK, et al. Recurrence patterns and disease-free survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: preoperative and postoperative prognostic models [J]. J of the Am College of Surgeons, 2016, 223(3): 493-505.
- [28] Yu TH, Chen X, Zhang XH, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a population-based study [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 3990.

(收稿日期: 2022-09-06 修回日期: 2022-11-29)