Apparent diffusion coefficient for predicting lymphovascular invasion from extrahepatic cholangiocarcinoma

WANG *Huameng*[1]，SHU *Jian*[1*]，HUANG *Xinqiao*[1]，ZHOU *Tiejun*[2]，SU *Song*[3]
(1. *Department of Radiology*，2. *Department of Pathology*，3. *Department of Hepatobiliary Surgery*，*the Affiliated Hospital of Southwest Medical University*，*Luzhou* 646000，*China*)

[**Abstract**] **Objective** To explore the value of apparent diffusion coefficient (ADC) for assessment of lymphovascular invasion (LVI) from extrahepatic cholangiocarcinoma (ECCA). **Methods** Totally 85 patients with single ECCA lesion confirmed by postoperative pathology were retrospectively analyzed. All patients underwent conventional MRI and diffusion weighted imaging (DWI) before operation. The patients were divided into LVI positive group and LVI negative group according to pathological results. ADC values were compared between groups，and the diagnostic efficacy of ADC values for LVI was evaluated with receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Among 85 ECCA patients，there were 22 cases with LVI (LVI positive group) and 63 cases without LVI (LVI negative group). ADC value of LVI negative group was 1.32×10^{-3} (1.25×10^{-3}，1.45×10^{-3}) mm^2/s，of LVI positive group was 1.17×10^{-3} (1.08×10^{-3}，1.31×10^{-3}) mm^2/s，and there were statistically difference of ADC values between groups ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of ADC value for diagnosing positive LVI was 0.80 (95%*CI* [0.69，0.91]，$P<0.05$). Taken 1.18×10^{-3} mm^2/s as the threshold of ADC value for predicting positive LVI，the sensitivity，specificity，positive predictive value，negative predictive value and accuracy was 63.64% (14/22)，90.48% (57/63)，70.00% (14/20)，87.69% (57/65) and 83.53% (71/85)，respectively. **Conclusion** ADC value could be used assess LVI in ECCA patients.

[**Keywords**] bile duct neoplasms；neoplasm metastasis；lymphatic metastasis；diffusion weighted imaging
DOI：10.13929/j.issn.1672-8475.2022.01.007

表观弥散系数值用于预测肝外胆管癌淋巴血管侵犯

王华梦[1]，舒　健[1*]，黄新荞[1]，周铁军[2]，苏　松[3]
（1.西南医科大学附属医院放射科，2.病理科，3.肝胆外科，四川 泸州　646000）

[**摘　要**] **目的** 分析表观弥散系数(ADC)用于评估肝外胆管癌(ECCA)淋巴血管侵犯(LVI)的价值。**方法** 回顾性分析经术后病理证实的 85 例单发 ECCA 患者，术前均接受常规 MRI 及弥散加权成像(DWI)，根据病理结果将其分为 LVI 阳性组与 LVI 阴性组；比较组间 ADC 值差异，以受试者工作特征(ROC)曲线评估 ADC 值对 LVI 的诊断效能。**结果** 85 例 ECCA 中，22 例存在 LVI(LVI 阳性组)，63 例无 LVI(LVI 阴性组)。LVI 阳性组 ADC 值为 1.17×10^{-3}(1.08×10^{-3}，1.31×10^{-3})mm^2/s，LVI 阴性组为 1.32×10^{-3}(1.25×10^{-3}，1.45×10^{-3})mm^2/s，组间差异有统计学意义($P<0.05$)。ADC 值诊断 LVI 阳性的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.80[95%*CI*(0.69，0.91)，$P<0.05$]，判断 LVI 阳性的 ADC 值阈值为 1.18×10^{-3} mm^2/s，其诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为 63.64%(14/22)、90.48%(57/63)、70.00%(14/20)、87.69%(57/65)及 83.53%(71/85)。**结论** 基于 ADC 值可判断 ECCA 患者是否存在 LVI。

[**基金项目**] 四川省卫生健康委员会科研课题资助项目(19PJ151)。
[**第一作者**] 王华梦(1994—)，女，四川内江人，硕士，医师。研究方向：腹部影像学诊断。E-mail：954095465@qq.com
[**通信作者**] 舒健，西南医科大学附属医院放射科，646000。E-mail：shujiannc@163.com
[**收稿日期**] 2021-07-19　[**修回日期**] 2021-09-02

［关键词］ 胆管肿瘤；肿瘤转移；淋巴转移；弥散加权成像
［中图分类号］ R735.8；R445.2　［文献标识码］ A　［文章编号］ 1672-8475(2022)01-0031-05

肝外胆管癌（extrahepatic cholangiocarcinoma，ECCA）可根据解剖位置而分为肝门部胆管癌（perihilar cholangiocarcinoma，PCCA）和远端胆管癌（distal cholangiocarcinoma，DCCA），其中前者约占90%～95%[1-2]。淋巴血管侵犯（lymphovascular invasion，LVI）指肿瘤细胞侵犯周围淋巴管和/或血管，易致肿瘤复发和远处转移[3-4]。目前主要依靠术后组织病理学检查判断LVI；如能术前早期判断LVI，将有利于选择治疗方案和改善预后。弥散加权成像（diffusion weighted imaging，DWI）基于水分子运动反映细胞和分子水平组织器官的结构和功能状态，并以表观弥散系数（apparent diffusion coefficient，ADC）值进行量化[5-7]，已用于胆管癌诊断、临床分期及病理分级[6-8]。本研究旨在分析ADC值对于预测ECCA患者是否存在LVI的价值。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性分析2011年8月—2017年12月85例于西南医科大学附属医院就诊并接受MR检查，且经术后病理确诊的单发病灶ECCA患者，男48例，女37例，年龄29～84岁，平均（57.7±10.2）岁；纳入标准：①临床、影像学及病理资料完整；②MR图像清晰。排除标准：①肿瘤较小，MRI不能准确显示病灶；②同时罹患其他系统恶性肿瘤；③存在MR检查禁忌证。

1.2　仪器与方法　扫描前对患者进行屏气训练。采用Philips Achieva 3.0T MR扫描仪行上腹部扫描，范围自膈顶至十二指肠水平部下缘；扫描序列包括轴位双快场回波（dual fast field echo，dual FFE）-T1W、轴位T1高分辨率各向同性容积激发（T1 high resolution isotropic volume excitation，T1HRIVE）、轴位呼吸触发快速自旋回波（turbo spin echo，TSE）脂肪抑制T2W、轴位呼吸触发DWI、冠状位TSE-T2W、MR胆胰管成像（MR cholangiopancreatography，MRCP）及3期动态增强扫描。DWI参数：TR 3 200 ms，TE 70 ms，FA 90°，NEX 4次，b值为0、50、800 s/mm^2，FOV 375 mm×375 mm，矩阵128×256，层厚7 mm，层间距1 mm。

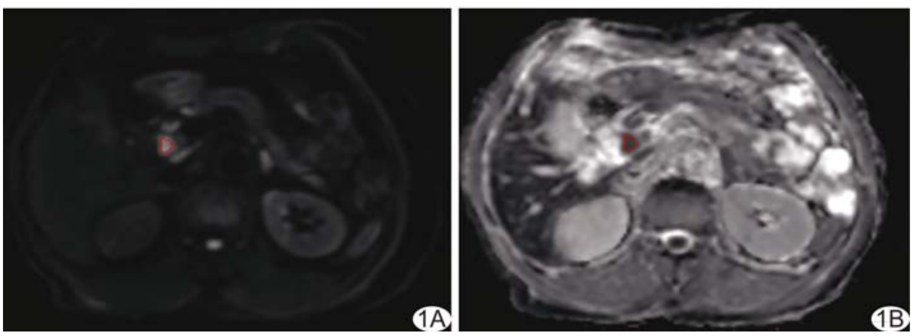

图1　于ECCA病灶勾画ROI示意图　A.于b=800 s/mm^{2}的DWI上勾画ROI（红圈）；B.将ROI复制于对应ADC图上（红圈）

1.3　图像后处理和数据测量　将MRI传至Philips MR（R2.6.3.1）工作站进行后处理。由分别具有2年及5年MR诊断经验的主治医师各1名参考常规MRI确定ECCA病灶位置，于b值为800 s/mm^{2}的DWI中选择病灶最大层面（图1A），避开坏死区及邻近胆管、血管勾画ROI，并复制到对应的ADC图上（图1B），软件自动计算ADC值。以二者所获平均值为最终结果。

1.4　病理检查　由2名具有10年以上病理诊断经验的副主任医师评估术后组织标本，评估肿瘤T分期、局部淋巴结状态及LVI等；以淋巴管和/或血管中存在肿瘤细胞为LVI阳性。

1.5　统计学分析　采用SPSS 23.0统计分析软件。以$\bar{x}\pm s$表示符合正态分布的计量资料，否则以中位数（上下四分位数）表示，分别以t检验、Mann-Whitney U检验进行比较。采用χ^2检验比较计数资料。以组内相关系数（intra-class correlation，ICC）[9]分析2名医师测量ADC值的一致性，$ICC>0.8$为一致性良好。采用受试者工作特征（receiver operating curve，ROC）曲线评估ADC值预测ECCA患者LVI的价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

病理结果显示，85例ECCA中，22例存在LVI（LVI阳性组），63例无LVI（LVI阴性组）。2组患者性别、年龄、肿瘤位置差异无统计学意义（P均>0.05），T分期及有无局部淋巴结转移差异均有统计学意义（P均<0.05），见表1。

ECCA病灶于T1WI呈稍低/等信号、T2WI呈等/

表 1　LVI 阳性与 LVI 阴性 ECCA 患者相关资料比较

组别	男/女(例)	年龄(岁)	肿瘤类别(例)		T 分期(例)		淋巴结转移(例)	
			PCCA	DCCA	T1/2	T3/4	无	有
LVI 阳性组(n=22)	11/11	59.8±9.5	12	10	9	13	9	13
LVI 阴性组(n=63)	37/26	56.9±10.5	29	34	45	18	48	15
t/χ^2 值	0.51	1.15	0.47		6.56		9.19	
P 值	0.47	0.25	0.49		0.01		<0.05	

稍高信号,DWI 呈不同程度高信号,在相应 ADC 图上呈低信号,见图 2、3。2 名医师测量 ADC 值的一致性良好(ICC=0.86,P<0.05)。LVI 阳性组 ADC 值为 1.17×10^{-3}(1.08×10^{-3},1.31×10^{-3})mm^2/s,LVI 阴性组为 1.32×10^{-3}(1.25×10^{-3},1.45×10^{-3})mm^2/s,组间差异有统计学意义(Z=−4.19,P<0.05)。

以病理结果为金标准,绘制 ADC 值预测 LVI 的 ROC 曲线(图 4),其曲线下面积(area under the cure,AUC)为 0.80[95% CI(0.69,0.91),P<0.05];以 1.18×10^{-3} mm^2/s 为 ADC 值判断 LVI 的阈值,其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为 63.64%(14/22)、90.48%(57/63)、70.00%(14/20)、87.69%(57/65)及 83.53%(71/85)。

3　讨论

LVI 是肿瘤发生局部或远处转移的危险因素或前期阶段,也是影响 ECCA 患者预后的重要因素[4,10]。早期发现及评估 LVI 有助于为 ECCA 患者选择个体化治疗方案。对于 ECCA,目前最佳治疗方式是手术切除病灶,术前是否行辅助治疗与预后影响因素有关。对 LVI 阳性者,一般认为术前应行辅助治疗,以抑制肿瘤细胞侵犯淋巴管、血管;术中应行系统性淋巴结清扫术,术后行辅助化学治疗,以延缓肿

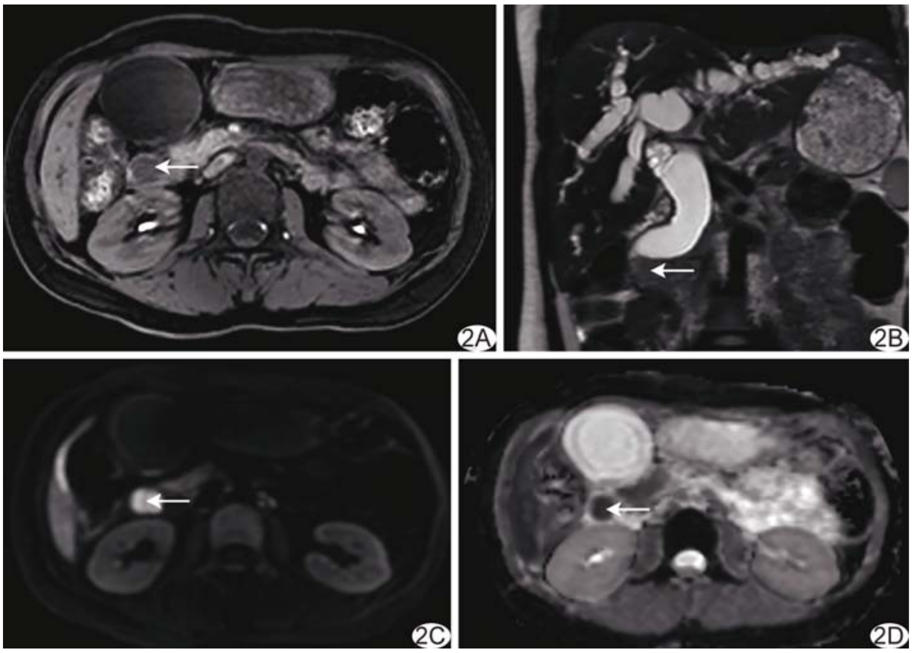

图 2　患者女,43 岁,DCCA,LVI 阳性　A. 轴位 T1WI 示病灶呈稍低信号;B. 冠状位 T2WI 示病灶呈稍高信号;C. b=800 s/mm^2 DWI 图示病灶呈高信号;D. ADC 图示病灶呈低信号,ADC=1.15×10^{-3} mm^2/s　(箭示病灶)

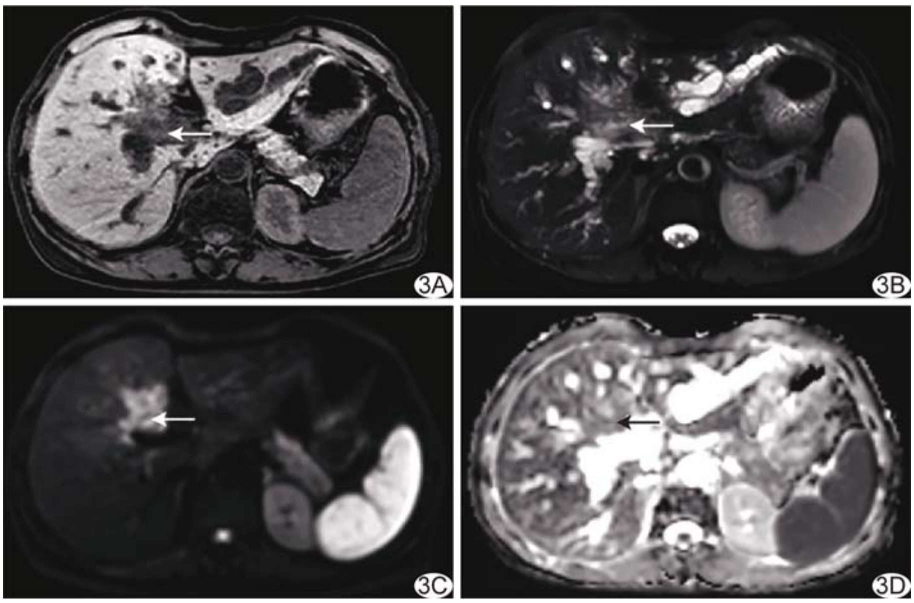

图 3　患者女,58 岁,PCCA,LVI 阴性　A. T1WI 示病灶呈低信号;B. T2WI 示病灶呈高信号;C. b=800 s/mm^2 DWI 图示病灶呈高信号;D. ADC 图示病灶呈低信号,ADC=1.26×10^{-3} mm^2/s　(箭示病灶)

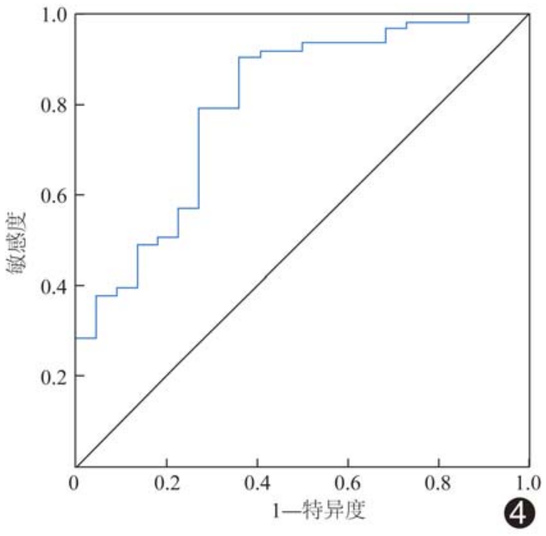

图 4　ADC 值预测 ECCA 患者存在 LVI 的 ROC 曲线

瘤复发、转移。在无法评估淋巴结状态或淋巴结转移阴性情况下，判断 LVI 对于制定治疗方案显得尤其重要[4]。

本研究 85 例 ECCA 患者中，术后病理显示 22 例存在 LVI、63 例无 LVI，肿瘤类型（PCCA 和 DCCA）与 LVI 无明显关系，提示对不同部位 ECCA，评估 LVI 同等重要；且随着 T 分期增高，ECCA 更易发生 LVI，可能原因在于随着肿瘤侵犯范围扩大，其与淋巴血管的接触机会及接触面积均不断增加。淋巴管是肿瘤细胞向局部淋巴结转移的主要路径，肿瘤细胞浸润血管和/或淋巴管并在其内不断增殖而形成癌栓，经血管和淋巴管转移至区域淋巴结[11]。本研究中 LVI 阳性 ECCA 患者淋巴结转移率明显高于 LVI 阴性者。LI 等[10]也认为 LVI 阳性对患者生存产生不利影响，使患者更易发生淋巴结转移。早期诊断 LVI 对 ECCA 分期和评估淋巴结状态具有一定临床意义。

目前 MRI 已用于诊断肝胆肿瘤及其临床分期和评估预后[6-7,12]。DWI 可反映活体组织中水分子微观运动。作为 DWI 的重要定量参数，ADC 值既可消除 T2 穿透效应的影响，又能准确反映肿瘤细胞的弥散特征，在一定程度上反映病灶的组织结构和生物学特点。水分子弥散受限时，DWI 信号强度增高，ADC 值降低[5]。ECCA 肿瘤细胞增殖致细胞数较多，细胞核/细胞质比值较大，使可供水分子自由活动的细胞内外间隙减小[5]，限制水分子扩散，导致 DWI 示病灶信号增高。此外，部分肿瘤组织呈腺管状排列，并伴结缔组织增生[13-15]，进一步限制水分子扩散，ADC 值随之减低。本研究中 ECCA 病灶的实性成分在 DWI 上均呈不同程度高信号，与既往研究[8,14]结果一致；且 LVI 阳性组 ADC 值低于 LVI 阴性组。在 ECCA 发生 LVI 的过程中，相关基因异常表达及相关因子分泌促进肿瘤细胞增殖、分化，使细胞密度进一步增加，细胞外间隙中的水分子在细胞密度较高组织中的扩散进一步受限；加之 LVI 阳性肿瘤细胞具有更高侵袭性，肿瘤细胞和间质细胞分泌大量促淋巴管生长因子、血管内皮生长因子，使瘤内和瘤周淋巴血管密度增加，促进肿瘤细胞浸润至淋巴管、血管，导致细胞外间隙进一步缩小，水分子扩散受限更为明显[10]。ROC 曲线结果显示，以 ADC 值预测 LVI 阳性的 AUC 为 0.80，特异度为 90.48%，提示 ADC 值评估 LVI 具有较高的特异度，有利于术前评估及制定个性化治疗方案，以改善患者生存及预后；但其敏感度偏低，可能与影响 ADC 值的因素偏多有关。

本研究存在一定局限性：仅于单一层面勾画 ROI，难以全面反映肿瘤组织特征；为单中心研究，样本量较小，有待后续增加样本量进一步观察。

综上所述，根据 ADC 值能有效预测 ECCA 患者是否存在 LVI，为术前无创、量化评估 ECCA 提供依据。

［参考文献］

[1] BANALES J M, CARDINALE V, CARPINO G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: Current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the study of cholangiocarcinoma (ENS-CCA)[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016,13(5):261-280.

[2] ESNAALA N F, MEYER J E, KARACHRISTOS A, et al. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer, 2016,122(9):1349-1369.

[3] 李武超，陈琦，蒋仪，等.基于 CT 影像组学术前预测胃癌淋巴血管侵犯[J].中国医学影像技术，2019,35(7):1057-1060.

[4] LURJE G, BEDNARSCH J, CZIGANY Z, et al. The prognostic role of lymphovascular invasion and lymph node metastasis in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2019,45(8):1468-1478.

[5] PADHANIA R, LIU G, KOH D M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and recommendations[J]. Neoplasia, 2009,11(2):102-125.

[6] HUANG X Q, SHU J, LUO L, et al. Differentiation grade for extrahepatic bile duct adenocarcinoma: Assessed by diffusion-weighted imaging at 3.0-T MR[J]. Eur J Radiol, 2016,85(11):1980-1986.

[7] 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.

[8] 金明丽,舒健,武超颖,等.3.0T MR DWI 评估远端胆管癌分化程度的价值[J].临床放射学杂志,2016,35(1):82-84.

[9] 余红梅,罗艳虹,萨建,等.组内相关系数及其软件实现[J].中国卫生统计,2011,28(5):497-500.

[10] LI B, XIONG X Z, ZHOU Y, et al. Prognostic value of lymphovascular invasion in Bismuth-Corlette type Ⅳ hilar cholangiocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2017,23(36):6685-6693.

[11] YU J W, WU J G, TAJIMA Y, et al. Study on lymph node metastasis correlated to lymphangiogenesis, lymphatic vessel invasion, and lymph node micrometastasis in gastric cancer[J]. J Surg Res, 2011,168(2):188-196.

[12] 李海兰,李文政,张友明,等.磁共振成像在预测肝细胞癌微血管侵犯中的应用进展[J].中国医学影像学杂志,2020,28(2):150-155.

[13] CUI X Y, CHEN H W, CAI S, et al. Diffusion-weighted MR imaging for detection of extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Eur J Radiol, 2012,81(11):2961-2965.

[14] FATTACH H E, 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.

[15] 张宗利,柴杰,马德民,等.肝门部胆管癌病理组织学特征与预后的临床研究[J].中国现代普通外科进展,2008,11(4):290-292.