❖腹部影像学

Multiphasic contrast-enhanced imaging features of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma：Comparative with other primary hepatic carcinoma

CHEN Feng，*LI Hongjun**，*ZHAO Jing*，*QI Shi*，*XIA Zhenying*，*ZHAO Dawei*

（*Department of Radiology*，*Beijing You-An Hospital*，*Capital Medical University*，*Beijing* 100069，*China*）

[**Abstract**] **Objective** To investigate multiphasic contrast-enhanced CT and MRI findings of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (cHCC-CC), and to make a comparison between cHCC-CC and other primary hepatic carcinoma. **Methods** The CT and MRI features of twenty-five patients with cHCC-CC confirmed by pathology were retrospectively reviewed. The clinical and imaging features of cHCC-CC were compared with 200 cases of common type hepatocellular carcinoma (HCC), 51 cases of scirrhous hepatocellular carcinomas (SHCC) and 104 cases of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma (IMCC). **Results** The multiphasic contrast-enhanced imaging patterns of cHCC-CC were divided into three types: Type 1, persistent heterogeneous enhancement from arterial phase to equilibrium phase (n=12); type 2, heterogeneous enhancement in the arterial phase and wash-out during equilibrium phase with low density or hypointensity (n=8); type 3, peripheral rim enhancement in the arterial phase, followed by rim or irregular centripetal enhancement during equilibrium phase (n=5). There was no statistical difference between cHCC-CC and HCC, SHCC and IMCC in age, gender, hepatitis, incidence of vein invasion and lymph node metastasis (all P>0.05). Compared to IMCC, cHCC-CC was frequently observed in patients with hepatic sclerosis (P<0.001). However, incidence of liver with surface retraction in cHCC-CC was lower than that of SHCC and IMCC (P=0.021, 0.005). The levels of serum AFP and CA19-9 showed difference between cHCC-CC and IMCC (P=0.005, 0.001). **Conclusion** cHCC-CC is an unusual type of primary HCC. It has not only mostly same features with common type HCC, SHCC and IMCC, but also characteristic with them. Accurately diagnosis is helpful for selection of clinical therapeutic scheme and prognosis.

[**Key words**] Liver neoplasms; Tomography, X-ray computed; Magnetic resonance imaging

DOI：10.13929/j.1003-3289.201608094

混合型肝癌的多期增强影像表现及与其他类型原发性肝癌的比较

陈　枫，李宏军*，赵　晶，齐　石，夏振营，赵大伟

（首都医科大学附属北京佑安医院放射科，北京　100069）

[**摘　要**] **目的**　探讨混合型肝癌(cHCC-CC)的 CT、MRI 多期增强影像表现，并与其他类型原发性肝癌对比分析。**方法**　回顾性分析 25 例经病理证实的 cHCC-CC 的多期增强影像表现，并依据临床及影像表现分别与 200 例普通类型肝细胞癌(HCC)、51 例硬化型肝癌(SHCC)、104 例肝内肿块型胆管癌(IMCC)进行比较，分析其差异。**结果**　cHCC-CC 的多

[**基金项目**] 北京市医院管理局重点医学专业发展计划(ZYLX201511)。

[**第一作者**] 陈枫(1982—)，男，北京人，在读硕士，主治医师。研究方向：腹部影像诊断学。E-mail：chenf1111@aliyun.com

[**通信作者**] 李宏军，首都医科大学附属北京佑安医院放射科，100069。E-mail：lihongjun00113@126.com

[**收稿日期**] 2016-08-22　[**修回日期**] 2016-12-25

期增强强化方式主要分为 3 种:动脉期肿瘤呈整体不均匀强化,平衡期仍见持续不均匀强化(n=12);动脉期肿瘤呈不均匀强化,平衡期对比剂流出,呈低密度/低信号改变(n=8);动脉期肿瘤呈边缘环状强化,平衡期对比剂呈环状或不规则状向内填充(n=5)。cHCC-CC 在年龄、性别、病毒性肝炎病史、血管受侵及淋巴结转移与 HCC、SHCC、IMCC 差异无统计学意义(P 均>0.05),而与 IMCC 比较,cHCC-CC 更常见于肝硬化患者(P<0.001)。cHCC-CC 邻近肝包膜皱缩的发生率明显低于 SHCC 和 IMCC(P=0.021、0.005),AFP 与 CA19-9 升高的比例与 IMCC 差异有统计学意义(P=0.005、0.001)。**结论** cHCC-CC 是原发性肝癌的少见类型,其影像及临床表现与 HCC、SHCC 及 IMCC 既重合,又有其特征性,准确诊断有助于临床治疗方案的选择和对预后的判断。

[**关键词**] 肝脏肿瘤;体层摄影术,X 线计算机;磁共振成像
[**中图分类号**] R735.7;R445 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2017)02-0212-05

混合型肝癌(combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, cHCC-CC)具有肝细胞癌及胆管细胞癌两种成分,是原发性肝癌的一种少见类型,发病率约占原发性肝癌的 2.4%~14.2%[1],与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)及肝内胆管癌相比,cHCC-CC 的预后较差[1-4]。本文回顾性分析 25 例 cHCC-CC 的 CT 及 MRI 动态增强影像表现,分析其影像特征及其与普通类型 HCC、硬化型肝癌(scirrhous hepatocellular carcinoma, SHCC)及肝内肿块型胆管癌(intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma, IMCC)临床和影像表现的差异,旨在提高该病的正确诊断率,同时为临床制定治疗方案和评估预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2008 年 1 月—2015 年 12 月我院经穿刺活检(7 例)、手术切除(17 例)和肝移植(1 例)后病理证实的 25 例 cHCC-CC 患者资料,男 18 例,女 7 例,年龄 36~67 岁,平均(52.6±8.5)岁。其中乙型肝炎患者 20 例,乙型合并丙型肝炎患者 1 例,酒精性肝病 1 例,自身免疫性肝病 1 例,不明原因肝硬化 1 例,无基础肝病患者 1 例。25 例患者中术前行 CT 检查 18 例,MR 检查 5 例,同时行 CT 及 MR 检查 2 例。CT 和 MR 检查均于手术前 30 天内完成,二者间隔时间小于 15 天。连续收集同期经病理证实的普通类型 HCC 患者 200 例,SHCC 51 例,IMCC 104 例,均在术前行 CT 和(或)MR 多期增强扫描,记录其临床及实验室检查资料。

1.2 仪器与方法 CT 检查:采用 GE LightSpeed VCT 64 层 CT 扫描仪,准直器宽度 0.625 mm,管电压 120 kV,自动管电流,层厚 5 mm,层间距 5 mm。增强扫描采用高压注射器,经肘前静脉注入对比剂碘普罗胺(370 mg I/ml)100 ml,流率 3 ml/s,所有患者均行 3 期扫描,动脉期采用 Smart prep 对比剂跟踪技术,当腹主动脉的 CT 值到达或超过所设阈值(100 HU)时触发扫描,静脉期 65 s,平衡期 180 s。

MR 检查:采用 Siemens Trio Tim 3.0T 超导型 MR 扫描仪。增强扫描采用轴位三维容积内插(three-dimensional volume interpolated body examination, 3D-VIBE)屏气扫描序列,TR 3.5 ms,TE 1.28 ms,层厚 3 mm,层间距 0.6 mm,矩阵 320×147,FOV 210 mm×320 mm。对比剂采用钆贝葡胺(Gd-BOT-PA),剂量 0.2 mmol/kg 体质量,流率 2 ml/s。动脉早期为注射对比剂后 18 s,动脉晚期 29 s,静脉期 65 s,平衡期 240 s,肝胆期 120 min。

1.3 影像分析 观察 CT 及 MRI 多期增强扫描图像,分析病灶大小、部位、形态及强化方式。根据 cHCC-CC 肿瘤最长径分为两组(最长径≤ 3 cm组和最长径>3 cm 组)。

1.4 病理检查 对标本行 HE 染色和免疫组化染色,由肝脏诊断专业的病理科医师观察其组织学特点和肝原性标记(hepatocyte paraffin 1、GPC-3)、胆管上皮标记(CK19)染色结果。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计分析软件。计数资料的比较采用 χ^2 检验(部分进行校准)或 *Fisher* 确切概率法;年龄的比较先行正态性检验,根据结果选择独立样本 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

25 例 cHCC-CC 患者均为单发病灶,肿瘤最长径 15~107 mm,平均(38.60±21.81)mm。其中位于肝脏边缘 19 例(19/25,76.00%),其中出现邻近肝包膜皱缩 6 例(6/19,31.58%),突出于肝脏轮廓外 5 例(5/19,26.32%);位于肝脏内部 6 例(6/25,24.00%)。

2.1 多期增强扫描表现 多期增强扫描 cHCC-CC 的强化方式主要有 3 种:①动脉期肿瘤呈整体不均匀强化、平衡期仍持续不均匀强化,共 12 例(12/25,48.00%;图 1);②动脉期肿瘤呈整体不均匀强化、平衡期对比剂流出,呈低密度/低信号,部分病灶内部见少许索条状强化,共 8 例(8/25,32.00%),其中 1 例肝

胆期肿瘤呈边界清晰的低信号，内见条片状强化（图2）；③动脉期肿瘤呈边缘薄厚不均的环状强化，平衡期对比剂呈环状或不规则状向内填充，共 5 例（5/25，20.0%；图 3），其中 1 例肝胆期肿瘤边缘对比剂流出，呈低信号，中心见团片状强化，表现为“靶征”。

肿瘤最长径≤3 cm 组 11 例，其中第 1、2、3 种强化类型分别为 4、6、1 例；肿瘤最大径＞3 cm 组 14 例，其中第 1、2、3 种强化类型分别为 8、2、4 例。两组间强化方式比较差异无统计学意义（P=0.428）。

2.2　cHCC-CC 与 HCC、SHCC、IMCC 的比较　4 种肿瘤患者一般情况、临床资料及实验室检查比较见表 1。

2.3　病理结果　cHCC-CC 肿瘤纤维间质含量较多时质韧，切面呈灰白色或灰黄色，类似 SHCC 或 IMCC；而纤维间质含量较少时则与 HCC 相似，切面呈灰红色，质软。组织病理学上肿瘤内部含有肝细胞癌及胆管细胞癌两种成分，两种肿瘤成分混杂无明确分界，并含有比例不等的纤维间质（图 1C）。免疫组化染色中，cHCC-CC 肝原性标记（hepatocyte paraffin 1、GPC-3）及胆管上皮标记（CK19）均有不同程度表达。

表 1　cHCC-CC 与 HCC、SHCC、IMCC 患者一般情况、临床资料及实验室检查的比较[例（%）]

类型	年龄（岁）	男/女（例）	病毒性肝炎	肝硬化	肿瘤邻近肝包膜皱缩	血管受侵	淋巴结转移	AFP 升高	CA19-9 升高	AFP 和 CA19-9 均升高
cHCC-CC（n=25）	52.6±8.5	18/7	21(84.00)	18(72.00)	6(31.58)	10(40.00)	3(12.00)	16(64.00)	7(28.00)	5(20.00)
HCC（n=200）	56.0±9.4	173/27	183(91.50)	139(69.50)	14(11.20)	68(34.00)	10(5.00)	132(66.00)	37(18.50)	31(15.50)
t/χ^2 值	−1.724	3.642	0.724	0.066	3.290	0.353	0.921	0.039	1.275	0.335
P 值	0.086	0.056	0.395	0.797	0.070	0.552	0.337	0.842	0.259	0.563
SHCC（n=51）	50.8±11.0	40/11	44(86.27)	25(49.02)	26(57.77)	15(29.41)	6(11.76)	40(78.43)	10(19.61)	8(15.69)
t/χ^2 值	0.701	0.384	0	3.606	5.295	0.852	0	1.802	0.680	0.220
P 值	0.486	0.536	1.000	0.058	0.021	0.356	1.000	0.179	0.409	0.639
IMCC（n=104）	56.7±10.6	80/24	65(62.50)	30(28.85)	49(62.03)	23(22.12)	16(15.38)	35(33.65)	68(65.38)	23(22.12)
t/χ^2 值	−1.790	0.268	3.281	16.065	7.895	3.386	0.013	7.764	11.574	0.053
P 值	0.076	0.605	0.070	＜0.001	0.005	0.066	0.909	0.005	0.001	0.818

注：t/χ^2 值和 P 值均为与 cHCC-CC 比较



图 1　患者男，51 岁，肝右叶 cHCC-CC，第 1 种强化类型　A. CT 增强扫描动脉期，病灶呈明显不均匀强化（箭）；B. 平衡期，病灶仍呈整体不均匀强化（箭）；C. 病理图，肝细胞癌与胆管细胞癌两种肿瘤成分混杂存在，无明确分界，含量相近；纤维间质穿行于瘤细胞间（HE，×20）



图 2　患者男，53 岁，肝右叶 cHCC-CC，第 2 种强化类型　A. MR 增强扫描动脉期，病灶呈明显不均匀强化病灶（箭）；B. 平衡期，病灶整体呈边界清晰的低信号，内见少许索条状强化（箭）；C. 肝胆期，病灶整体仍呈明显低信号，中心可见团片状延迟强化区（箭）

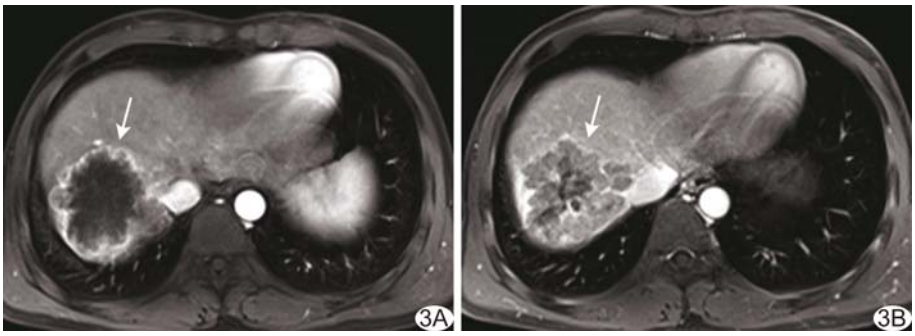


图 3　患者男，41 岁，肝右叶 cHCC-CC，第 3 种强化类型　A. MR 增强扫描动脉期，病灶呈边缘环状强化（箭）；B. 平衡期，对比剂呈环状向心性填充（箭）

强化特征。本研究发现 cHCC-CC 存在 3 种强化方式，第 1 种强化类型为 cHCC-CC 较特征的强化方式，第 2、3 种为 cHCC-CC 不典型强化方式。其中第 2 种强化类型与 HCC 经典的“快进快出”强化方式类似；第 3 种强化类型则与 SHCC 及 IMCC 的典型强化方式重合。其强化方式的差异主要在于肿瘤内部两种成分的比例、分布以及纤维间质成分含量、分布的不同。其中第 1 种强化方式约占总数的 50％，动脉期及平衡期均呈整体不均匀强化，强化持续时间较长且范围较大，相对较为特征。病理上肿瘤内部两种瘤细胞相互混杂，比例相近，无明显分界，纤维间质穿插在瘤细胞间。第 2 种与 HCC 经典的“快进快出”强化方式类似，病理上肿瘤内部肝细胞癌成分占优势，纤维间质含量较第 1 种强化类型少，但平衡期肿瘤内部的索条状强化及肝胆期的斑片状强化（代表纤维结缔组织）均可对定性诊断具有较强提示作用。笔者之前的研究[10-11]发现极少数 SHCC 及 IMCC 亦可出现“快进快出”的强化方式，病理对照显示出现此类强化方式的 IMCC 病灶内部肿瘤细胞成分所占比例较高，且分布较广泛，纤维间质含量相对较少；但 SHCC 病灶中纤维间质含量与其他强化类型则无明显差异，考虑可能因病灶较小（最长径均＜1.5 cm）所致影像表现不典型。第 3 种强化方式则类似于 SHCC 和 IMCC 的典型强化，病理上胆管癌成分占明显优势，肿瘤内部含有丰富的粗大纤维间质。推测当出现第 1 种或第 2 种强化时，在诊断困难的情况下，行 MRI 肝胆期扫描可能有助于对肿瘤的定性诊断。因为此类肿瘤中，肝胆期强化成分多为致密的纤维间质，而 HCC 内部罕见纤维间质[11-12]。研究[11]发现 IMCC 的强化类型与肿瘤大小相关，随肿瘤的增大出现典型强化的概率增高；而本组 cHCC-CC 不同大小（最长径≤3 cm 与＞3 cm）间肿瘤的强化类型并无明显差异。

3　讨论

3.1　肿瘤分型、临床及实验室检查　原发性肝癌主要由起源于肝细胞的肝细胞癌和起源于肝内胆管上皮细胞的胆管细胞癌组成，仅少部分包含上述两种成分，即 cHCC-CC。1949 年 Allen 等将 cHCC-CC 分为 A、B、C 型，而 1985 年 Goodman 等又将其分为碰撞型肿瘤（Ⅰ型）、移行型肿瘤（Ⅱ型）及纤维板层样肿瘤（Ⅲ型）三型。Goodman 分型相当于 Allen A 型和 B 型。因此部分学者认为仅 Allen C 型属真正组织学意义的 cHCC-CC[5-6]。第 7 版美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）TNM 分期中，将 cHCC-CC 归入肝内胆管细胞癌（intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC）的肿瘤分期[2]。有研究[4]认为 cHCC-CC 因为肿瘤内 ICC 的成分而导致其比 HCC 及 ICC 患者预后更差。也有研究[7]显示，无论 cHCC-CC 肿瘤 ICC 成分是否占优势，其预后均较差。

本研究显示，cHCC-CC 患者的年龄、性别、病毒性肝炎病史与 HCC、SHCC、IMCC 比较差异无统计学意义（P 均＞0.05），肝硬化患者发生 cHCC-CC 的概率与 HCC 及 SHCC 无明显差异，但高于 IMCC（P＜0.001）。同时 cHCC-CC 患者血清 AFP 及 CA19-9 水平与 IMCC 有显著差异（P＝0.005、0.001），而与其他二者无明显差异。但若 AFP 与 CA19-9 同时升高，则 cHCC-CC 与其他 3 种肿瘤比较均无明显差异（P 均＞0.05）。提示 cHCC-CC 的临床特点及实验室检查结果与 HCC 和 SHCC 更相似，也更易发生于病毒性肝炎、肝硬化患者。因此仅凭临床及实验室检查无法为定性诊断及鉴别诊断提供更多信息。

3.2　影像表现　既往国内外对 cHCC-CC 的研究多为临床及病理，影像表现研究[8-9]较少。Nishie 等[9]观察不同 Allen 分型患者的动态增强 CT 表现，分析了其影像表现复杂多样的原因，但并未提出 cHCC-CC 的

既往有研究[1-3]报道肿瘤直径、卫星灶、血管受侵及淋巴结转移等是影响 cHCC-CC 预后的因素。而本组研究中，cHCC-CC 出现血管受侵及淋巴结转移的概率与其他 3 种肿瘤比较无明显差异（P 均＞0.05）。Asayama 等[13]将代表纤维间质含量的平衡期强化范围作为 IMCC 的独立预后因素，强化范围越大，纤维间质含量越高，预后越差。而 cHCC-CC 各种强化类

型间纤维间质含量并不一致,第 3 种强化类型肿瘤内部纤维间质含量最丰富而第 2 种最少。因此笔者认为,不同强化类型间预后可能有差异,且不同强化类型间由于动脉血供及纤维间质含量的不同,亦会影响经动脉导管栓塞患者的治疗效果[14]。

3.3 鉴别诊断 cHCC-CC 需与 HCC、SHCC 及 IMCC 相鉴别。当出现第 2 种强化方式时,若同时存在病毒性肝炎肝硬化,则与 HCC 较难鉴别,MRI 肝胆期扫描可减少误诊。若表现为第 3 种强化方式时,则与 SHCC 和 IMCC 鉴别困难,但后二者更易出现肿瘤邻近肝包膜皱缩,且 IMCC 较少见于肝硬化患者,肿瘤标记物检查也与 cHCC-CC 差异较大;SHCC 与 cHCC-CC 临床及部分影像表现均较相似,但前者多期增强影像表现多为规则的环状向心性强化,部分患者可无肝炎病史[10-11]。此外,研究[15]报道肝脏原发性透明细胞癌的临床及 CT、MR 增强扫描强化特征与普通类型肝细胞癌较相似,亦可造成误诊。

本研究不足为病例数较少,且影像检查技术不够规范,有待扩大样本量进行系统性分析。

总之,cHCC-CC 在临床实验室检查及影像表现上与 HCC、SHCC 及 IMCC 存在较多重合,术前确诊较困难,对 4 种肿瘤的全面比较分析可减少误诊,并有助于临床治疗方案的选择及预后的判断。

[参考文献]

[1] Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: Demographic, clinical, and prognostic factors. Cancer, 2002,94(7):2040-2046.

[2] Kim SH, Park YN, Lim JH, et al. Characteristics of combined hepatocelluar-cholangiocarcinoma and comparison with intrahepatic cholangiocarcinoma. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(8): 976-981.

[3] Park SE, Lee SH, Yang JD, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors in combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2013,17(4):152-156.

[4] Tang D, Nagano H, Nakamura M, et al. Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: A comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. J Gastrointest Surg, 2006,10(7):987-998.

[5] Allen RA, Lisa JR. Combined liver and bile duct carcinoma. Am J Pathol, 1949,25(4):647-655.

[6] Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. Cancer, 1985,55(1):124-135.

[7] Ariizumi S, Kotera Y, Katagiri S, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma had poor outcomes after hepatectomy regardless of Allen and Lisa class or the predominance of intrahepatic cholangiocarcinoma cells within the tumor. Ann Surg Oncol, 2012,19(5):1628-1636.

[8] 岳建兰,季倩,沈文.混合型肝癌临床及影像学分析.实用放射学杂志,2013,29(1):52-55.

[9] Nishie A, Yoshimitsu K, Asayama Y, et al. Detection of combined hepatocellular and cholangiocarcinomas on enhanced CT: Comparison with histologic findings. AJR Am J Roentgenol, 2005,184(4):1157-1162.

[10] 陈枫,赵大伟,冯骥良,等.硬化型肝癌的影像表现.中华放射学杂志,2014,48(1):43-46.

[11] 陈枫,赵大伟,文硕,等.肝内肿块型胆管癌的 CT、MRI 动态增强表现以及与病理分化程度的关系.中华放射学杂志,2015,49(11):843-847.

[12] Kang Y, Lee JM, Kim SH, et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: Enhancement patterns on gadoxetic acid—enhanced MR images. Radiology, 2012,264(3):751-760.

[13] Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, et al. Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. Radiology, 2006, 238(1):150-155.

[14] Kim JH, Yoon HK, Ko GY, et al. Nonresectable combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: Analysis of the response and prognostic factors after transcatheter arterial chemoembolization. Radiology, 2010,255(1):270-277.

[15] 王德玲,李卉,耿志君,等.原发性肝透明细胞癌的 CT、MRI 表现.中国医学影像技术,2013,29(4):587-590.