



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

表观弥散系数对混合型肝癌(≤ 5 cm)微血管侵犯的预测价值

陆秀良, 倪小艳, 周琳夕, 周长武, 杨春, 曾蒙苏

引用本文:

陆秀良, 倪小艳, 周琳夕, 等. 表观弥散系数对混合型肝癌(≤ 5 cm)微血管侵犯的预测价值[J]. 中国临床医学, 2021, 28(5): 789–794.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210639>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于单中心的双原发性肝细胞肝癌和肝内胆管癌术后疗效影响因素分析

Clinical analysis of double primary hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma
中国临床医学. 2018, 25(4): 518–525 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180410>

表观弥散系数术前评估胰腺神经内分泌肿瘤病理分级的价值

Evaluating value of apparent diffusion coefficient for pathological grade of pancreatic neuroendocrine neoplasms before surgery
中国临床医学. 2021, 28(5): 864–868 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210160>

HBV相关肝细胞肝癌微脉管癌栓局部免疫微环境对患者术后预后的影响

Effect of immune microenvironment of microvascular invasion on prognosis of patients with HBV-related hepatocellular carcinoma
中国临床医学. 2021, 28(2): 198–203 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202722>

WHO组织病理学分型及血清AFP、CA19-9对混合型肝细胞-肝内胆管细胞癌患者手术后预后评估的价值

Prognostic value of WHO histopathological classification and serum levels of AFP and CA19-9 in post-surgical patients with combined hepatocellular carcinoma–cholangiocarcinoma
中国临床医学. 2018, 25(5): 693–699 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180573>

丙肝相关性肝癌切除术后的预后因素分析

Prognostic factors of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative resection
中国临床医学. 2020, 27(4): 589–593 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201705>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210639

表观弥散系数对混合型肝癌(≤ 5 cm)微血管侵犯的预测价值

陆秀良^{1,2}, 倪小艳^{1*}, 周琳夕^{1,2}, 周长武^{1,2}, 杨 春^{1,2}, 曾蒙苏^{1,2}

1. 复旦大学附属中山医院放射科, 上海 200032

2. 上海市影像医学研究所, 上海 200032

引用本文 陆秀良, 倪小艳, 周琳夕, 等. 表观弥散系数对混合型肝癌(≤ 5 cm)微血管侵犯的预测价值[J]. 中国临床医学, 2021, 28(5): 789-794. LU X L, NI X Y, ZHOU L X, et al. Application value of apparent diffusion coefficient in predicting microvascular invasion of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (≤ 5 cm)[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(5): 789-794.

[摘要] **目的:**探讨 MRI 弥散加权成像的定量值——表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)对混合型肝癌是否存在微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)的预测价值。**方法:**回顾性纳入 2016 年 1 月至 2019 年 6 月复旦大学附属中山医院收治的术前行磁共振检查且术后病理证实为混合型肝癌(≤ 5 cm)的患者 67 例,根据是否存在 MVI 分为 MVI 阳性组($n=26$)和 MVI 阴性组($n=41$),采用单因素和多因素分析方法分析影响 MVI 的危险因素,并采用 ROC 曲线评估其诊断效能。**结果:**单因素分析结果显示,MVI 阳性组和阴性组的 ADC 值差异有统计学意义 $[(1.268 \pm 0.571) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \text{ vs } (1.432 \pm 0.315) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}, P=0.009]$;瘤周强化差异也存在统计学意义($P=0.001$)。Logistic 回归结果显示,ADC 值是混合型肝癌微血管侵犯的独立危险因素($HR=5.421, P=0.025$)。ADC 值预测混合型肝癌微血管侵犯的 AUC 为 0.685(95%CI 0.539~0.756)。当 ADC 截断值为 $1.378 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 时,约登指数为 0.4。**结论:**ADC 值是混合型肝癌(≤ 5 cm)MVI 的独立危险因素,且对 MVI 有一定预测价值。

[关键词] 混合型肝癌;表观弥散系数;微血管侵犯

[中图分类号] R 735.7 **[文献标志码]** A

Application value of apparent diffusion coefficient in predicting microvascular invasion of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (≤ 5 cm)

LU Xiu-liang^{1,2}, NI Xiao-yan^{1*}, ZHOU Lin-xi^{1,2}, ZHOU Chang-wu^{1,2}, YANG Chun^{1,2}, ZENG Meng-su^{1,2}

1. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the predictive value of apparent diffusion coefficient (ADC) in predicting microvascular invasion (MVI) in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHCC-CCA). **Methods:** From January 2016 to June 2019, 67 patients with mixed liver cancer (≤ 5 cm) confirmed by preoperative MRI and postoperative pathology from Zhongshan Hospital, Fudan University were included and divided into MVI positive group ($n=26$) and MVI negative group ($n=41$) according to the presence or absence of MVI. Univariate and multivariate analyses were used to analyze the risk factors of MVI, and the receiver operating characteristic curve was used to evaluate their diagnostic efficacy. **Results:** The univariate retrospective analysis showed that the ADC value of the microvascular invasion positive group and the negative group was $(1.268 \pm 0.571) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $(1.432 \pm 0.315) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, with statistically significant difference between the two groups ($P=0.009$). There was also a statistically significant difference in the peritumoral enhancement between the microvessel-positive group and the negative group ($P=0.001$). Logistic regression results showed that, ADC value is an

[收稿日期] 2021-03-23 **[接受日期]** 2021-06-30

[基金项目] 国家自然科学基金重大研究计划(91859107),上海市科学技术委员会医学引导类(中、西医)科技支撑项目(19411965500),上海市临床重点专科项目(shslczdzk03202),上海申康医院发展中心临床三年行动计划资助(SHDC2020CR1029B). Supported by Major Research Program of National Natural Science Foundation of China (91859107), Shanghai Science and Technology Commission Medical Guidance (Chinese and Western Medicine) Science and Technology Support Project (19411965500), Key Clinical Specialty Projects in Shanghai (shslczdzk03202) and Shanghai Shenkang Hospital Development Center Clinical Three Year Action Plan Funding(SHDC2020CR1029B).

[作者简介] 陆秀良,主管技师. E-mail: lu_xiuliang@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: nixiaoyan1103@126.com

independent predictor of microvascular invasion in cHCC-CCA (HR=5.421, $P=0.025$). The ADC value predicted the AUC of cHCC-CCA microvascular invasion was 0.685 (95%CI 0.539-0.756). When the ADC cut-off value is $1.378\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$, the Youden index is 0.4. **Conclusions:** ADC value is an independent factor predicting microvascular invasion of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma ($\leq 5\text{ cm}$), and has a certain predictive value for MVI.

[Key Words] combined hepatocellular-cholangiocarcinoma; apparent diffusion coefficient; microvascular invasion

混合型肝癌(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)是一种比较少见的原发性肝恶性肿瘤的亚型,占原发性肝癌(primary liver carcinoma, PLC)的 2%~5%^[1-2]。有研究^[3-4]表明,cHCC-CCA 的生物学行为和预后介于肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)之间。由于 cHCC-CCA 的发病率相对较低,且样本量存在差异,因此各项研究与预后相关的危险因素并不一致。研究^[5]发现,cHCC-CCA 合并微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)是肿瘤切除术后早期复发的关键影响因素。

目前,多种磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术被用于提高 cHCC-CCA 合并 MVI 的术前预测。研究^[5]结果显示,瘤内脂肪沉积及不规则动脉瘤周强化是 cHCC-CCA 发生 MVI 的独立相关因素,但是其预测 MVI 的灵敏度较低,仅为 12.5%。

弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)通过显示水分子的弥散运动,来评价细胞膜的完整性和通透性及其微血管的灌注异常^[6],其定量指标——表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)被广泛应用于肿瘤性病变的分级、预测和预后之中。本研究将使用这一定量指标术前预测 cHCC-CCA 患者是否存在 MVI,为 cHCC-CCA 患者的预后提供必要的定量评价指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2016 年 1 月至 2019 年 6 月复旦大学附属中山医院收治的术后病理确诊为 cHCC-CCA 的患者 67 例,术前检查均无肝外转移。纳入标准:(1)未接受治疗的原发性肝脏肿瘤;(2)肝切除术前 30 d 内行 MRI 检查,MRI 扫描符合诊断标准;(3)单发肿块,无肝内转移或多发病灶;(4)1 cm $\leq$ 病灶最大直径 $\leq$ 5 cm。排除标准:(1)MRI 图像伪影较重,不能达到诊断标准;(2)肝内多发病灶;(3)病灶最大直径 $<1\text{ cm}$ 或 $>5\text{ cm}$ 。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(B2021-325R),所有患者均知情并签署知情同意书。

1.2 MRI 数据采集 所有患者均采用 24 通道 1.5 Telsa 磁共振扫描(uMR 560; United Imaging Healthcare)。常规肝脏平面扫描包括横向 T_2 加权屏气脂肪抑制快速自旋回波序列, T_1 加权屏气同反相位梯度回波序列,以及横向单脉冲自旋回波自由呼吸 DWI 序列(b 值选用 0、50 和 500 s/mm²)。静脉给药钆-二乙基三胺五乙酸(gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-DTPA; Magnevist; Bayer HealthCare)。Gd-DTPA 的剂量为 0.1 mmol/kg,速率为 2 mL/s,随后使用高压注射器(Spectris; Medrad)20 mL 生理盐水冲洗。当对比剂到达升主动脉时,通过监测自动触发动脉相采集。随后,在注药后 70~90 s(门静脉期)和 160~180 s(延迟期)进行动态 T_1 加权 MRI 扫描。各采集序列的详细参数见表 1。

表 1 腹部磁共振成像参数

参数	FS- T_2 WI	正反相位 T_1 WI	DWI	动态增强 T_1 WI
回波时间/ms	84.7	4.7、2.2	75.7	2.2
重复时间/ms	2 658	115.8	2 807	4.5
扫描范围/mm	380×309	380×297	380×297	380×309
b 值/(s·mm ⁻²)	—	—	0、500	—
层厚/mm	6	6	6	3
层数	30	56	32	64
激励次数	1	1	1	1
矩阵/mm	159×288	350×576	180×256	286×512

DWI:弥散加权成像。

1.3 图像分析 图像分析由2位腹部放射科医师(10年及18年工作经验)在PACS(picture archiving and communication system)上完成。他们被告知患者为混合型肝癌患者,并且被告知病灶的具体位置(couinaud classification 八段法),但是未被告知是否存在MVI。分别评价肿瘤大小(cm)、肿瘤的形态和边界、肿瘤的信号强度(T₁WI、T₂WI、DWI)、病灶内是否存在脂肪、肿瘤包膜、动脉期的周边强化和动态增强强化方式。1位放射科医师(10年工作经验)手动勾画感兴趣区(region of interest,ROI)。ADC图的感兴趣区包括整个肿瘤病灶。沿着肿瘤的边缘一层一层手动勾画肿瘤的ROI,计算出肿瘤的平均ADC值。

肿瘤大小:增强后的静脉期或延迟期横断位上肿瘤最大径。肿瘤的形态和边界:(1)圆形或椭圆形,边界光整;(2)分叶状或不规则,边界不光整。肿瘤的信号强度(相对于肝实质)分为低信号、等信号和高信号。病灶内是否存在脂肪:T₁WI同反相位上评价。肿瘤包膜:增强后的延迟期横断位上评价,包绕肿瘤的薄的线状增强结构,分为有包膜(完全或部分包绕肿瘤)和无包膜。动脉期的周边强化:动脉期可见瘤旁异常强化区,于延迟期呈等信号(相对于肝实质)。动态增强强化方式分为“快进快出”的典型强化方式和非典型强化方式,动脉期呈低信号或者静脉期、延迟期呈等高信号。

1.4 观察指标 收集人口特征(年龄和性别)、病因学(乙型或丙型肝炎病毒感染)和肿瘤生物标志物,包括甲胎蛋白(alpha fetoprotein,AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)和糖类抗原

19-9(carbohydrate antigen 19-9,CA19-9)。

1.5 MVI病理评价及分组 使用原始组织标本,由2位病理科医师(9年及11年工作经验)在未被告知影像学表现的情况下进行重新独立读片。意见不一致时,由另一位高年资病理科医师(20年工作经验)会诊,最终达到一致诊断。存在MVI的诊断标准:根据2015年中华病理学会《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015版)》^[7]中的标准,MVI定义为显微镜下内皮细胞衬覆的血管腔内见到癌细胞巢团(癌细胞数量大于50个)。根据病理特征将67例患者分为MVI阳性组($n=26$)和MVI阴性组($n=41$)。

1.6 统计学处理 采用SPSS 16.0.1进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,连续性变量采用独立 t 检验,如年龄、肿瘤大小;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用多因素logistic回归分析确定独立危险因素。根据ADC值是否大于 $1.35\times 10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 进行数据转换^[8],采用ROC曲线下面积(AUC)及灵敏度、特异度评估ADC值术前预测的诊断效能。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般资料分析 组织病理学结果显示,67个cHCC-CCA病灶中有26个病灶存在MVI,即MVI阳性,另外41个病灶不存在MVI,即MVI阴性。本研究中cHCC-CCA患者MVI的发生率为38.81%(26/67)。结果(表2)显示:MVI阳性组与阴性组患者的一般资料差异无统计学意义。

表2 2组混合型肝癌患者的一般资料分析

指标	MVI 阴性组($n=41$)	MVI 阳性组($n=26$)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	57.6 $\pm$ 8.2	55.9 $\pm$ 7.8	1.258	0.243
性别 $n(\%)$			0.054	0.816
男性	31(75.61)	19(73.08)		
女性	10(24.39)	7(26.92)		
AFP $\geq$ 20 ng/mL $n(\%)$	12(29.27)	8(30.77)	0.017	0.896
CA19-9 $\geq$ 37 U/mL $n(\%)$	7(17.07)	6(23.08)	0.367	0.545
CEA $\geq$ 5 ng/mL $n(\%)$	8(19.51)	3(11.54)	0.737	0.508
病毒性肝炎 $n(\%)$			0.164	0.921
乙型	16(39.02)	9(34.62)		
丙型	8(19.51)	5(19.23)		
无	17(41.46)	12(46.15)		
肝硬化 $n(\%)$			0.027	0.870
无	15(36.59)	9(34.62)		
有	26(63.41)	17(65.38)		

MVI: 微血管侵犯; AFP: 甲胎蛋白; CA19-9: 糖类抗原 19-9; CEA: 癌胚抗原。

2.2 影像学表现 MVI 阳性组和阴性组典型病例的磁共振成像图片见图 1 和图 2。结果(表 3)显示: 2 组患者的磁共振成像征象为瘤周强化及 ADC 值

差异有统计学意义($P=0.001、0.009$),其他磁共振成像参数均无统计学意义。

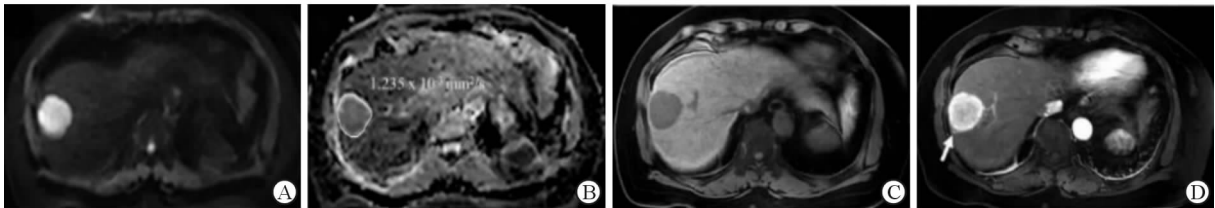


图 1 混合型肝癌伴 MVI 阳性典型病例的磁共振图像

患者,女性,61 岁,手术病理证实为混合型肝癌伴 MVI 阳性。该病灶位于肝右后叶边缘处,直径约 5 cm,信号均匀,DWI 序列(A)为高信号,ADC 序列(B)为低信号,ADC 值为 $1.235 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,T₁W 平扫(C)为低信号。增强动脉期(D)为明显均匀强化,箭头所指为瘤周强化。

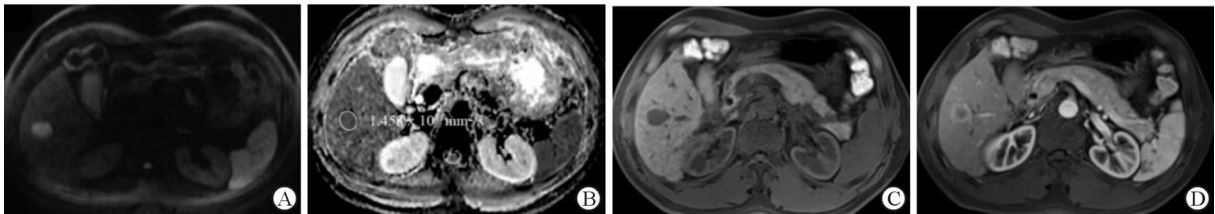


图 2 混合型肝癌不伴 MVI 典型病例的磁共振图像

患者,女性,61 岁,手术病理证实为混合型肝癌不伴 MVI。该病灶位于肝右后叶,直径约 2 cm,信号均匀,DWI 序列(A)为高信号,ADC 序列(B)为低信号,ADC 值为 $1.458 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,T₁W 平扫(C)为低信号。增强动脉期(D)为“靶征”。

表 3 2 组混合型肝癌患者的磁共振成像结果

指标	MVI 阴性组($n=41$)	MVI 阳性组($n=26$)	t/χ^2 值	P 值
大小/cm	2.85 ± 0.91	3.14 ± 1.01	3.058	0.097
形态和边界 $n(\%)$			0.778	0.378
圆形和椭圆形	28(68.29)	15(57.69)		
分叶状和不规则	13(31.71)	11(42.31)		
病灶内脂肪 $n(\%)$			0.384	0.729
无	34(82.92)	23(88.46)		
有	7(17.08)	3(11.54)		
肿瘤包膜 $n(\%)$			1.042	0.307
无	20(48.78)	16(61.54)		
有	21(51.22)	10(38.46)		
T ₁ $n(\%)$			0.341	>0.999
低信号	38(92.68)	25(96.15)		
等或高信号	3(7.32)	1(3.85)		
T ₂ $n(\%)$			1.307	0.518
高信号	39(95.12)	26(100)		
等或低信号	2(4.88)	0(0)		
DWI $n(\%)$			0.644	>0.999
高信号	40(97.56)	26(100)		
等或低信号	1(2.44)	0(0)		
ADC 值 $\times 10^{-3}/(\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1})$	1.432 ± 0.315	1.268 ± 0.571	5.386	0.009
强化方式 $n(\%)$			0.009	0.922
典型	21(51.22)	13(50.00)		
非典型	20(48.78)	13(50.00)		
瘤周强化 $n(\%)$			11.652	0.001
无	30(73.17)	8(30.77)		
有	11(26.83)	18(69.23)		
靶征 $n(\%)$			0.685	0.408
无	20(48.78)	10(38.46)		
有	21(51.22)	16(61.54)		

MVI: 微血管侵犯;DWI: 弥散加权成像;ADC: 表观弥散系数。

2.3 混合型肝癌 MVI 的危险因素分析 结果(表 4)显示,ADC 值是 cHCC-CCA 患者 MVI 的独立危险因素($P=0.025$),其比值比(odds ratio,OR)为 5.421。

表 4 混合型肝癌 MVI 的多元回归分析

指标	OR	95%CI	P 值
瘤周强化	1.174	0.644~2.137	0.060
ADC 值	5.421	1.226~20.322	0.025

2.4 ADC 值预测 cHCC-CCA 患者 MVI 的 ROC 曲线 结果(图 3)显示:ADC 值预测 cHCC-CCA 患者 MVI 的 AUC 为 0.685(95%CI 0.539~0.756),灵敏度为 75.5%(95%CI 47.8%~92.6%),特异度为 63.4%(95%CI 45.6%~78.2%)。当 ADC 截断值为 $1.378\times10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 时,约登指数为 0.4。

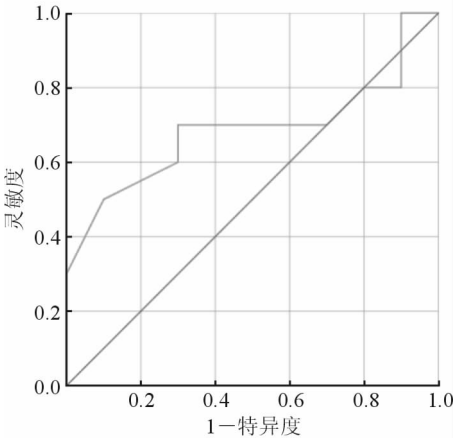


图 3 ADC 值预测混合型肝癌($\leq 5\text{ cm}$)MVI 的 ROC 曲线

3 讨论

Wang 等^[5]研究中,113 例 cHCC-CCA 患者均在首次 MRI 检查后 30 d 内行 R0 肝切除术(无肿瘤残留),术后 cHCC-CCA 中 MVI 阳性患者的中位无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)为 10.8 (1~25)个月,而 MVI 阴性患者的中位 RFS 为 25.4 (1~40)个月,2 组的早期复发率(<2 年)分别为 83.9%(47/56)和 49.1%(28/57)。MVI 阳性和 MVI 阴性患者的 RFS 差异有统计学意义($P=0.013$)。这说明 MVI 是术前预测 cHCC-CCA 预后的重要指标,但 MVI 的术前影像学预测仍是个难题。Wang 等^[5]的结果显示,较高的血清 AFP 水平($P=0.040$)、瘤内脂肪沉积($P=0.002$)和不规则动脉瘤周强化($P=0.001$)是 cHCC-CCA 合并 MVI 的独立相关因素。当 3 个因素同时表现时,诊断 MVI 的特异度较高,为 98.2%(56/57),但灵敏度仍

较低,为 12.5%(7/56)。

弥散是一个物理上的概念,代表这水分子在热驱动下的自由运动^[6]。弥散加权成像通过显示水分子的弥散运动,可用来评价细胞膜的完整性和通透性及其微血管的灌注异常。弥散加权成像可以提高肿瘤性病变的检出率,并可提供额外的信息用于区分肿瘤的分级^[9-10]。因此,ADC 值能够反映 cHCC-CCA 的一些组织学上的特性。本研究结果亦显示,ADC 值是 cHCC-CCA MVI 的独立危险因素,其 AUC 为 0.685。当 ADC 截断值为 $1.378\times10^{-3}\text{ mm}^2/\text{s}$ 时,约登指数为 0.4。

本研究结果中,动脉期不规则瘤周强化仅是预测 cHCC-CCA 发生 MVI 的重要 MRI 特征,而不是独立危险因素。这种 MRI 征象血流动力学改变的机制可解释为肿瘤周围微门静脉分支的肿瘤血栓形成,门静脉血流减少或消失,导致肝动脉代偿性高灌注^[11]。这与 Wang 等^[5]的研究结果不一致,分析其原因可能是,本研究仅纳入 $\leq 5\text{ cm}$ 的 cHCC-CCA,导致动脉期不规则瘤周强化这一征象的发生率降低。肿瘤的大小是发生 MVI 的危险因素,尤其是直径 $>5\text{ cm}$ 的肿瘤更容易发生 MVI,且患者生存率明显下降^[12]。

靶征包括 DWI 序列的“靶征”、动脉期周边强化、周边廓清及中央延迟强化等^[13]。最新研究^[14]表明,靶征是 cHCC-CCA 预后差的一个预测因素。但是,本研究中靶征并不能预测 cHCC-CCA 发生 MVI,这可能是因为靶征反映了病灶周边细胞密集,而中央为纤维基质或缺血;另外,cHCC-CCA 是一种兼具肝细胞和胆管细胞的异质性混合物,其生物学行为并不等同于肝内胆管细胞癌^[15]。

综上所述,本研究结果显示,ADC 值是预测 cHCC-CCA 患者存在 MVI 的独立危险因素,并且对 MVI 有一定预测价值。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] European Association for the Study of the Liver. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2012, 56 (4): 908-943.

[2] JUNG D H, HWANG S, HONG S M, et al. Post-resection prognosis of combined hepatocellular carcinoma cholangiocarcinoma according to the 2010 WHO classification [J]. World J Surg, 2017, 41(5): 1347-1357.

[3] YIN X, ZHANG B H, QIU S J, et al. Combined

- hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical features, treatment modalities, and prognosis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 2869-2876.
- [4] MA X, LIU L, FANG J, et al. MRI features predict microvascular invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Cancer Imaging*, 2020, 20(1):40.
- [5] WANG X, WANG W, MA X, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: which preoperative clinical data and conventional MRI characteristics have value for the prediction of microvascular invasion and clinical significance? [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(10):5337-5347.
- [6] YANG C, WANG H, TANG Y, et al. ADC similarity predicts microvascular invasion of bifocal hepatocellular carcinoma[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(9): 2295-2302.
- [7] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 版)[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(3): 241-246. Liver Cancer Professional Committee of China Anti Cancer Association, Liver Cancer Group of Hepatology Branch of Chinese Medical Association, Pathology Professional Committee of China Anti Cancer Association, et al. Guidelines for standardized pathological diagnosis of primary liver cancer (2015 edition)[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 31(3): 241-246.
- [8] HU X X, YANG Z X, LIANG H Y, et al. Whole-tumor MRI histogram analyses of hepatocellular carcinoma: correlations with Ki-67 labeling index[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(2):383-392.
- [9] YANG C, WANG H, SHENG R, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: is it predictable with a new, preoperative application of diffusion weighted imaging? [J]. *Clin Imaging*, 2017, 41(3):101-105
- [10] YANG C, JIANG Z K, LIU L H, et al. Pre-treatment ADC image-based random forest classifier for identifying resistant rectal adenocarcinoma to neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(1):101-107.
- [11] CHONG H H, YANG L, SHENG R F, et al. Multi-scale and multi-parametric radiomics of gadoxetate disodium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma ≤ 5 cm[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7):4824-4838.
- [12] ZHOU Y, WANG X, XU C, et al. Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: can diffusion-weighted imaging predict microvascular invasion? [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(1): 315-324.
- [13] KIM M Y, JOO I, KANG H J, et al. LI-RADS M (LR-M) criteria and reporting algorithm of v2018: diagnostic values in the assessment of primary liver cancers on gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2020, 45(8): 2440-2448.
- [14] ZHOU C W, WANG Y, MA L, et al. Combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma: MRI features correlated with tumor biomarkers and prognosis[J]. *Eur Radiol*, 2021, Jul 19, Online ahead of print. DOI: 10.1007/s00330-021-08188-y.
- [15] JOO I, KIM H, LEE J M. Cancer stem cells in primary liver cancers: pathological concepts and imaging findings [J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16(1):50-68.

[本文编辑] 翟铖铖