

论 著

基于钆塞酸二钠增强MRI预测肝细胞癌微血管侵犯及术后早期复发*

张继云 张 涛*

南通市第三人民医院南通大学附属南通第三医院影像科(江苏南通226000)

【摘要】目的 本研究主要基于钆塞酸二钠增强MRI预测肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)微血管侵犯(Microvascular Invasion, MVI)及HCC术后早期复发(early HCC recurrence, EHR)。方法 本研究回顾性收集158例本院行肝切除术的HCC患者,所有患者术前2周内行钆塞酸二钠增强MRI检查,术前临床资料及术后病理资料完整,所有病灶均进行MVI评估,应用Logistics回归分析确认MVI的危险因素;对所有病灶进行定期随访,患者两年内发生复发或转移定义为早期复发,应用Cox回归分析确认EHR的危险因素。应用受试者工作曲线(ROC)计算预测MVI及EHR的曲线下面积(AUC)。结果 共纳入158例患者,男性83例,女性75例,平均年龄59岁(35-83岁),其中MVI阳性HCC共55例,MVI阴性HCC共103例,多因素Logistics回归分析得出肿瘤T2WI信号不均匀(OR: 5.205, 95%CI: 2.346-11.549)及肝胆期瘤周低信号(OR:2.900, 95%CI:1.278-6.577)是预测MVI阳性的危险因素,预测MVI的AUC为0.738(95%CI: 0.662-0.805),敏感性74.55%(95%CI: 0.610-0.853),特异性63.73%(95%CI: 0.536-0.730)。所有患者定期随访发现早期复发组共67例(42.41%),其中MVI阳性组中早期复发共40例(72.73%),MVI阴性组中早期复发共27例(26.21%);多因素Cox回归分析得出MVI阳性(OR: 3.070, 95%CI: 1.711-5.510)、肿瘤T2WI信号不均匀(OR: 2.451, 95%CI: 1.292-4.650)以及异常凝血酶原(OR: 1.000, 95%CI: 1.0002-1.001)是预测EHR的危险因素。预测EHR的AUC为0.76(95%CI: 0.686-0.825),敏感性59.09%(95%CI: 0.463-0.710),特异性85.71%(95%CI: 0.768-0.922)。结论 基于钆塞酸二钠增强MRI能够预测HCC MVI阳性,肿瘤T2WI信号不均匀及肝胆期瘤周低信号预测MVI阳性的危险因素;MVI联合临床及影像特征能够预测HCC术后早期复发,MVI阳性、肿瘤T2WI信号不均匀以及高异常凝血酶原是预测EHR的危险因素。

【关键词】磁共振;钆塞酸二钠;肝细胞癌;微血管侵犯;早期复发

【中图分类号】R 445.2

【文献标识码】A

【基金项目】南通市卫生健康委员会科研立项课题基金资助项目(QA2020025)

江苏省研究型医院学会感染影像科科研专项科技项目(GY202203);

南通市科技计划项目(MS22022056)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.07.035

Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma and Early HCC Recurrence Based on Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI*

ZHANG Ji-yun, ZHANG Tao*

Department of Radiology, the Third People's Hospital of Nantong, Affiliated Nantong Hospital 3 of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective The main purpose of this study is to predict Microvascular Invasion (MVI) of Hepatocellular carcinoma (HCC) and early HCC recurrence(EHR) after HCC surgery based on gadolinium disodium enhanced MRI. **Methods** In this study, 158 patients who underwent hepatectomy in our hospital were retrospectively collected. All patients underwent Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI examination within 2 weeks before surgery. The preoperative clinical data and postoperative pathological data were complete, and all lesions were evaluated by MVI. Logistics regression analysis was used to identify the risk factors of MVI. All lesions were followed up regularly. Recurrence or metastasis within 2 years was defined as early recurrence, and Cox regression analysis was used to identify risk factors for EHR. Receiver operating Characteristic curve (ROC) was used to calculate the area under curve (AUC) of MVI and EHR. **Results** A total of 158 patients, 83 males and 75 females, with an average age of 59 years (35-83 years), were enrolled, including 55 MVI positive HCC patients and 103 MVI negative HCC patients. Multivariate logistic regression analysis showed that tumour signal nonuniform on T2WI (OR: 5.205, 95%CI: 2.346-11.549) and peritumoural hypointensity on the Hepatobiliary phase (OR:2.900, 95%CI:1.278-6.577) were risk factors for predicting MVI. The predictive AUC of MVI was 0.738 (95%CI: 0.662-0.805), the sensitivity was 74.55% (95%CI: 0.610-0.853), and the specificity was 63.73% (95%CI: 0.536-0.730). A total of 67 patients (42.41%) were found in the early recurrence group during follow-up, including 40 (72.73%) in the MVI positive group and 27 (26.21%) in the MVI negative group. Multivariate Cox regression analysis showed positive MVI (OR: 3.070, 95%CI: 1.711-5.510), tumour signal nonuniform on T2WI (OR: 2.451, 95%CI: 1.292-4.650) and PIVKA-II (OR: 1.000, 95%CI: 1.0002-1.001) were risk factors for predicting EHR. The predictive AUC of EHR was 0.76 (95%CI: 0.686-0.825), the sensitivity was 59.09% (95%CI: 0.463-0.710), and the specificity was 85.71% (95%CI: 0.768-0.922). **Conclusions** Gadolinium disodium enhanced MRI can predict the risk factors of positive MVI for HCC, tumour signal nonuniform on T2WI and peritumoural hypointensity on the Hepatobiliary phase are risk factors for predicting MVI combined with clinical and imaging features can predict early recurrence of HCC, and MVI positive, tumour signal nonuniform on T2WI and PIVKA-II are risk factors for predicting EHR.

Keywords: Magnetic Resonance; Disodium Gadolinium; Hepatocellular Carcinoma; Microvascular Invasion; Early Recurrence

HCC是最常见的原发性肝癌^[1]。手术切除和肝脏移植术通常是治疗HCC患者最为有效的方法,但大部分患者预后较差^[2]。血管侵犯,包括大血管侵犯和微血管侵犯,为肿瘤侵袭性生物学行为的表达,是HCC预后的重要影响因素之一^[2]。大血管侵犯可以通过术前影像学诊断,而MVI是一种病理组织学发现,只能通过手术后肿瘤标本的显微镜检查来评估。迄今为止,已有一些研究表明,肿瘤大小、肿瘤边缘、瘤周增强等影像学特征与MVI相关^[3-5],但术前预测MVI仍具有挑战性。接受部分肝切除术的HCC患者也有相当高的复发率和转移率,5年复发率大概是70%^[2],近80%的复发性肿瘤有肝内复发,这与HCC早期复发密切相关。研究表明^[6]复发时间是一个独立的生存因素,EHR患者的总生存率往往低于晚期复发的患者。因此,有必要了解和预测术后肿瘤早期复发的风险,以指导进一步的监测和治疗。本研究主要基于钆塞酸二钠增强MRI预测HCC MVI以及预测HCC术后早期复发。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性收集2013-2019年在本院行HCC部分切除术的患者。

患者入组标准:所有患者术前两周内进行钆塞酸二钠增强MRI检查。术前临床资料及术后病理资料完整。排除标准: MRI检查前行肝脏手术切除史、射频消融或经动脉化疗栓塞术病史。术前MRI检查有大血管侵犯或远处转移者。MRI图像质量差影响评估,比如严重的呼吸伪影。术后两年内随访失访者。收集患者临床资料包括性别、年龄。一般实验室检查指标:血清AFP,异常凝血酶原,CEA,CA199,白蛋白,总胆红素,肌酐,凝血酶原时间。

1.2 MRI检查方法 本研究扫描仪为Philips 3.0 T Achieva,采用腹部16通道相控阵线圈。对比剂:钆塞酸二钠(商品名:普美显)。常规序列:TSE T₂WI(脂肪抑制)(扫描参数

【第一作者】张继云,女,住院医师,主要研究方向:腹部MRI影像诊断。E-mail: 734128513@qq.com

【通讯作者】张 涛,男,主任医师,主要研究方向:腹部MRI影像诊断。E-mail: ntsyzhangtao@sina.com

为：TR 2000ms，TE 70ms，FOV 36cm，矩阵212×190，层厚7mm)、T₁WI 正反相位(扫描参数为：TR 3751ms，TE 54ms，FOV 36cm，矩阵124×102，层厚7mm)、DWI序列(b值为600 s/mm²)(扫描参数为：TR 77ms，TE 1.15ms，FOV 36cm，矩阵236×199，层厚8mm)。动态增强扫描：对比剂经外周静脉注射，注射后 20 s(动脉期)、60 s(门静脉期)和 3min(平衡期)行采用肝脏增强T₁高分辨率各向同性容积激发扫描(T₁ high resolution isotropic volume excitation，THRIVE)序列扫描全肝(扫描参数为：TR 3 ms，TE 1.4 ms，FOV 36cm，矩阵250×220，层厚 2.5 mm)，肝胆特异期于注射对比剂后10min、20min扫描。对比剂剂量：0.025mmol/kg体重，速率：2mL/s，注射完毕后用 20 mL生理盐水冲洗。

1.3 图像分析 所有的图像由2名诊断医生(诊断经验分别为5年和8年)在不知晓临床资料的前提下在本院影像归档和通信系统(picture archiving and communication system，PACS)上共同阅片，若存在异议请另一名高年资医生(诊断经验10年)参与阅片。

评估磁共振征象如下，包括：(1)病灶单发或多发，影像学评估病灶数量；(2)病灶直径(厘米，cm)，肝胆期测量病灶最大长径；(3)T₂WI序列肿瘤信号不均匀^[7]，见图1A。(4)动脉期瘤周强化^[8]，见图1B，定义是在动脉期瘤周肝实质存在异常强化区域，在门脉期及移行期呈等信号；(5)肿瘤包膜(不存在，完整，不完整)^[9]，见图1C-图1E，在门脉期或延迟期评估肿瘤是否存在包膜、包膜是否完整；(6)肿瘤边缘不光整^[10]，见图1F，肝胆期评估肿瘤边缘是否光整，边缘不光整表现为肿瘤呈分叶状或见不规则突起向周围正常肝实质突入。(7)肝胆期瘤周低信号^[11]，见图1F，定义为肝胆期肿瘤周围不规则形低信号。

1.4 术后病理诊断及随访 术后所有病理诊断为最终诊断结果，由两名高年资病理医生对手术标本进行阅片，微血管侵犯(Microvascular invasion，MVI)定义为主要指显微镜下见于内皮细胞衬覆的血管腔之内的癌细胞巢团，多见于癌旁门静脉分支。

患者术后每3-6月进行随访复查，复查AFP、CT或MRI增强检查。随访过程中发现术后复发，即随访终止，并对未复发者继续随访。早期复发(Early recurrence，ER)定义为术后24个月内发生肝内复发或肝内外转移者。根据肝癌患者术后是否早期复发分为早期复发组和非早期复发组。

1.5 统计学分析 应用SPSS 20.0软件分析数据，正态检验采用Komogorov-Smirnov法，正态分布计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，采用独立样本t检验；偏态分布计量资料用中位数(四分位数)[M(P25~P75)]表示，采用Mann-Whitney U检验。计数资料用例数n(百分数，%)表示，采用卡方检验。MVI危险因素应用

Logistics单因素及多因素回归分析，在单因素分析中P小于0.5因素进行多因素分析。EHR危险因素应用Cox单因素及多因素回归分析，单因素分析中P小于0.5因素进行多因素分析。绘制两个预测模型受试者工作特征(ROC)曲线，计算曲线下面积(AUC)，敏感性，特异性。累积复发率采用 Kaplan-Meier 法计算，并进行 Log-rank 组间比较。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 入组患者的一般资料见表1，本研究入组158例患者，男性83例(52.53%)，女性75例(47.47%)，年龄59.96±9.83(35-83岁)。MVI阳性组55例(34.81%)，MVI阴性组103例(65.19%)。MVI阳性组与MVI阴性组性别、早期复发、肿瘤直径、肿瘤T₂WI信号不均匀、肿瘤包膜、肝胆期瘤周低信号、AFP、异常凝血酶原及凝血酶原时间差异有统计学意义(P<0.05)。

2.2 基于钆塞酸二钠增强MRI预测模型诊断HCC MVI阳性及其诊断效能 单因素Logistics回归分析结果显示肿瘤T₂WI信号不均匀、肿瘤包膜、肝胆期瘤周低信号、肿瘤直径两组间比较差异具有统计学意义(P<0.05)，见表2。

多因素Logitics回归分析结果显示，肿瘤T₂WI信号不均匀、肝胆期瘤周低信号是预测MVI阳性的独立危险因素(P<0.05)；肿瘤T₂WI信号不均匀的患者MVI阳性的风险是T₂WI信号均匀患者的5.205(1.278-6.577)倍；肝胆期瘤周低信号的患者MVI阳性的风险是无肝胆期瘤周低信号患者的2.900(1.278-6.577)倍。预测MVI的预测模型ROC曲线见图2A。模型的AUC为0.738(95%CI：0.662 -0.805)，敏感性74.55%(95%CI：0.610-0.853)，特异性63.73%(95%CI：0.536-0.730)。

2.3 COX回归预测模型诊断HCC早期复发及其诊断效能 单因素Logistics回归分析结果显示MVI、肿瘤T₂WI信号不均匀、肿瘤直径、异常凝血酶原两组间比较差异具有统计学意义(P<0.05)，见表3。

多因素Logitics回归分析结果显示，MVI、肿瘤T₂WI信号不均匀、异常凝血酶原是预测EHR的独立危险因素(P<0.05)；MVI阳性患者HCC术后EHR是MVI阴性患者的3.070(1.711-5.510)倍，肿瘤T₂WI信号不均匀的患者EHR的风险是T₂WI信号均匀患者的2.451(1.292-4.650)倍；高异常凝血酶原的患者EHR的风险高于低异常凝血酶原患者。预测EHR的预测模型ROC曲线见图2B。模型的AUC为0.760(95%CI：0.686 -0.825)，敏感性59.09%(95%CI：0.463- 0.710)，特异性85.71%(95%CI：0.768-0.922)。

表1 MVI+组与MVI阴性组一般资料比较

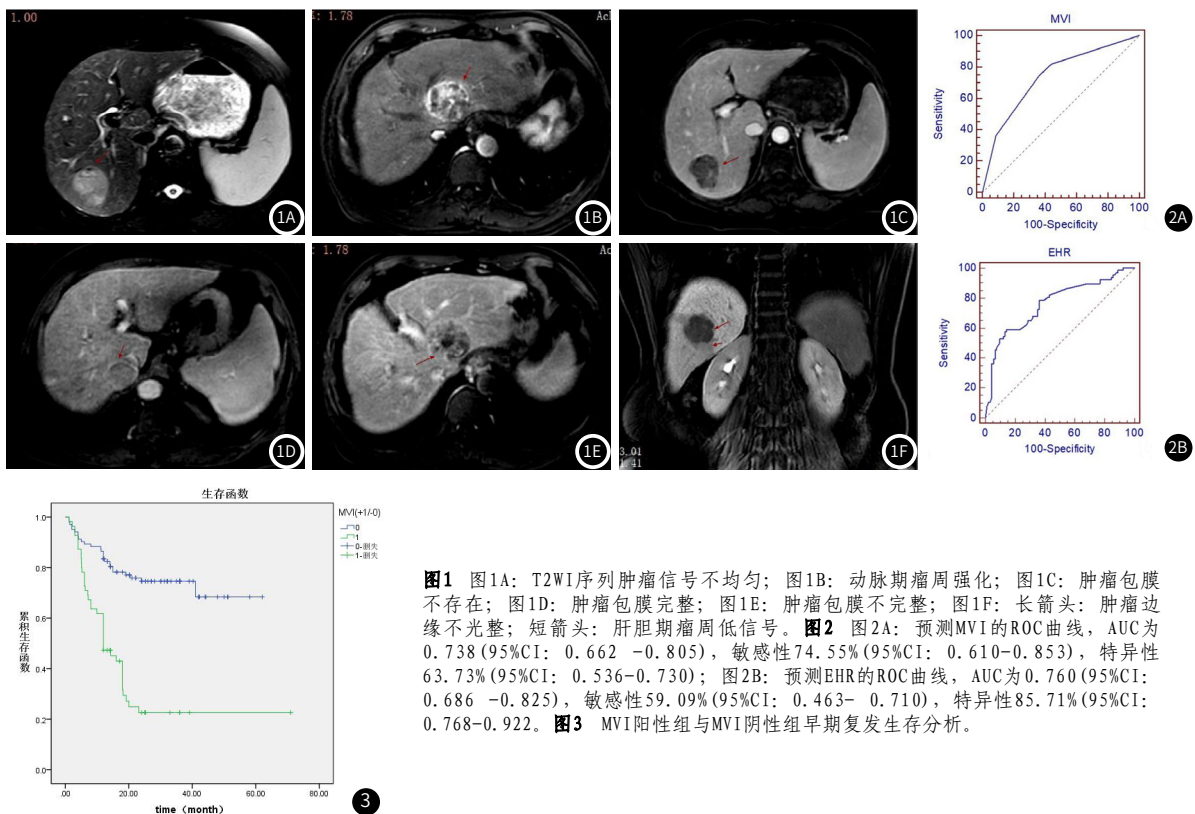
因素	总体(n=158)	MVI+(55)	MVI-(103)	P
性别，男(%)	83(52.53%)	35(63.64%)	48(46.60%)	0.046
年龄(岁)*	59.96±9.83	55.67±9.17	58.71±9.41	0.096
早期复发，n(%)	66(41.77%)	40(72.73%)	26(25.24%)	<0.000
肿瘤多发，n(%)	20(12.66%)	10 (18.18%)	10(9.71%)	0.139
肿瘤直径(cm)*	3.16±2.02	4.02±2.43	2.70±1.61	0.001
肿瘤T2WI信号不均匀，n(%)	75 (47.47%)	43(78.18%)	32(31.07%)	0.010
动脉期瘤周强化，n(%)	48(30.38%)	24 (43.64%)	24 (23.30%)	0.368
肿瘤包膜(无，完整，不完整)	(27, 53, 76)	(6, 12, 37)	(23, 41, 39)	<0.000
肿瘤边缘不光整，n(%)	93 (58.56%)	37 (67.27%)	56 (54.37%)	0.126
肝胆期瘤周低信号，n(%)	41 (25.95%)	24 (43.64%)	17 (16.50%)	0.000
实验室检查指标				
AFP(ng/ml)*	16.55(4.18,191.68)	22.15(5.09,412.35)	12.07(3.94,97.24)	0.011
异常凝血酶原*	101.27(35.96,353.57)	201.36(68.95,805.66)	61.45(23.95,192.81)	0.030
CEA*	13.03±25.47	9.56±12.18	14.90±30.20	0.229
CA199*	12.62±15.79	13.88±16.65	11.94±15.90	0.481
白蛋白*	41.75(38.28,44.90)	40.80(37.40,45.10)	41.80(38.90,44.80)	0.678
总胆红素*	17.58±7.98	16.36±6.48	18.63±8.64	0.179
肌酐*	69.84±36.93	69.05±28.60	70.27±40.84	0.851
凝血酶原时间*	12.38±1.40	12.06±1.60	12.54±1.47	0.049

表2 术前影像征象及临床指标诊断MVI的单因素及多因素分析

变量	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
肿瘤T ₂ WI信号不均匀	7.839(3.650-16.836)	<0.000	5.205(2.346-11.549)	<0.000
动脉期瘤周强化	2.548(1.263-5.142)	0.009		
肿瘤包膜(无0/完整1/不完整2)	1.415(1.01-1.981)	0.043		
肿瘤边缘不光整	1.725(0.871-3.418)	0.118		
肝胆期瘤周低信号	3.917(1.86-8.248)	<0.000	2.900(1.278-6.577)	0.011
病灶含脂	1.027(0.464-2.275)	0.947		
肿瘤直径	1.447(1.184-1.77)	<0.000		
AFP(ng/mL)	1(0.999-1.000)	0.087		
异常凝血酶原	1(0.999-1.002)	0.109		
CEA	0.897(0.965-1.01)	0.256		
CA199	1.007(0.897-1.028)	0.626		
白蛋白	0.999(0.938-1.064)	0.971		
总胆红素	0.969(0.925-1.015)	0.969		
肌酐	0.999(0.989-1.009)	0.850		
凝血酶原时间	0.764(0.582-1.002)	0.051		

表3 术前影像征象及临床指标诊断MVI的单因素及多因素分析

变量	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
MVI	4.2(2.542-6.941)	<0.000	3.070(1.711-5.510)	<0.000
肿瘤T ₂ WI信号不均匀	2.652(1.579-4.456)	<0.000	2.451(1.292-4.650)	0.006
动脉期瘤周强化	1.479(0.898-2.435)	0.124		
肿瘤包膜(无0/完整1/不完整2)	1.258(0.988-1.602)	0.062		
肿瘤边缘不光整	1.725(0.871-3.418)	0.503		
肝胆期瘤周低信号	1.61(0.957-2.707)	0.073		
病灶含脂	0.784(0.427-1.44)	0.443		
肿瘤直径	1.112(1.019-1.213)	0.018		
AFP(ng/mL)	1(0.999-1.0001)	0.981		
异常凝血酶原	1.0001(1.0005-1.002)	0.001	1(1.0002-1.001)	0.025
CEA	0.991(0.973-1.008)	0.302		
CA199	1.008(0.993-1.023)	0.275		
白蛋白	0.985(0.931-1.043)	0.609		
总胆红素	0.979(0.945-1.015)	0.979		
肌酐	1.001(0.995-1.007)	0.748		
凝血酶原时间	0.963(0.793-1.17)	0.748		



2.4 生存分析 共79例患者术后发生复发转移,其中67例为早期复发,早期复发率为42.41%(67/158);12例为晚期复发,晚期复发率为7.59%(12/158)。73例发生肝内复发,其中64例为肝内新发灶,9例为术区旁复发;6例发生肝外转移,包括肺转移3例,淋巴结转移3例。其中MVI阳性组中1年复发率为52.73%(29/55),2年复发率为72.72%(40/55);MVI阴性组中1年复发率16.50%(17/103),2年复发率为26.21%(27/103)。见图3。

3 讨论

本研究主要基于钆塞酸二钠增强MRI预测HCC MVI阳性,结果表明肿瘤T₂WI信号不均匀、肝胆期瘤周低信号是预测MVI阳性的独立危险因素。并且我们对这部分病例进行随访,联合MVI、影像及临床资料预测HCC术后的早期复发,结果显示MVI、肿瘤T₂WI信号不均匀、异常凝血酶原是预测EHR的独立危险因素。

术前精准诊断HCC是影像诊断的重点研究方向,目前研究表明基于Gd-EOB-DTPA增强MRI影像学表现与HCC亚型的组织学、遗传学及分子生物学之间存在相关性^[12-13]。Sunyoung Lee等^[14],Xinxin Wang等^[15],Su Joa Ahn等^[16]研究表明肝胆期瘤周低信号和MVI高度相关,本研究结果显示肝胆期瘤周低信号是预测MVI阳性的独立危险因素,和先前研究结果一致。钆塞酸二钠(商品名:普美显)是一种肝胆特异性磁共振对比剂,肝胆期正常肝细胞摄取对比剂呈高信号,没有功能的肝细胞不摄取对比剂而呈低信号。肝胆期瘤周低信号可能与癌栓阻塞微小门静脉分支致血流动力学改变有关,不仅影响肝脏Kupffer细胞,也影响肝细胞膜上有机阴离子转运多肽(Organic anion transporting polypeptide, OATP)特异性摄取对比剂或多药抵抗相关蛋白(multidrug-resistance-associated protein, MRP)排泄对比剂,肿瘤周围肝实质摄取对比剂减少而呈低信号^[14,17]。

在本研究中T₂WI序列肿瘤信号强化不均匀是预测MVI及EHR重要预测因子。T₂WI序列肿瘤内部信号不均匀,可能是因为病灶内部有囊变、出血、坏死、纤维化等,HCC在组织学、遗传变异及蛋白表达方面是一组异质性肿瘤,我们猜想这一影像表现可能和肿瘤内部结构的异质性相关,Sébastien Mulé等^[18]研究大粗梁型(Macrotrabecular-massive, MTM)HCC影像特征,结果显示肿瘤内大量的坏死是大粗梁型HCC和早期复发的重要预测因子。诸多研究^[12,18-19]表明MTM-HCC常与微血管或大血管侵犯、卫星结节、高血清AFP水平、较高的肿瘤分级和分期相关。在本研究中T₂WI信号不均匀大部分是由于肿瘤内部存在出血、坏死,所以我们猜想本研究T₂WI序列肿瘤信号强化不均匀可能表明肿瘤的异质性。

本研究联合MVI、影像学及临床相关检查预测HCC术后早期复发的AUC为0.76,与先前研究结果相似^[20]。在本组病例中肝内复发灶占大多数(73/79),其中肝内新发灶又占大多数(64/73),研究表明^[21]HCC复发与原发肿瘤的特征无关,而是与肝脏的慢性损伤相关,包括慢性乙型肝炎感染,肝硬化等,本研究所在地是乙型肝炎高发地区,大部分病例为慢性乙型肝炎肝硬化,符合先前研究结果^[21-23]。

本研究局限性,本研究为回顾性研究,在病例选择上存在选择偏倚;HCC相关的肿瘤生物学及微环境本研究未深入探究,未来将收集更多HCC病例,深入探究HCC相关组织学、遗传变异及蛋白表达,进一步基于影像学来精准诊断HCC。

综上,基于钆塞酸二钠增强MRI术前征象可以有效诊断HCC MVI阳性,并且能够进一步预测HCC术后早期复发。

参考文献

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*, 2019; 5 (12): 1749-1768.
- [2] Lee S, Kang TW, Song KD, et al. Effect of Microvascular Invasion Risk

- on Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Surgery and Radiofrequency Ablation. *Ann Surg*, 2021; 273 (3): 564-571.
- [3] Erstad DJ, Tanabe KK. Prognostic and Therapeutic Implications of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26 (5): 1474-1493.
- [4] Renzulli M, Brocchi S, Cucchetti A, Mazzotti F, Mosconi C, Sportoletti C, et al. Can Current Preoperative Imaging Be Used to Detect Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma? *Radiology*, 2016; 279: 432-442.
- [5] 邱杰, 董怡. 影像学术前预测肝细胞肝癌微血管侵犯研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36 (5): 762-766.
- [6] Jung SM, Kim JM, Choi GS, et al. Characteristics of Early Recurrence After Curative Liver Resection for Solitary Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 23 (2) (2019): 304-311.
- [7] Tang M, Zhou Q, Huang M, et al. Nomogram development and validation to predict hepatocellular carcinoma tumor behavior by preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI. *Eur Radiol*, 2021; 31 (11): 8615-8627.
- [8] Hu HT, Shen SL, Wang Z, et al. Peritumoral tissue on preoperative imaging reveals microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)*, 2018; 43 (12): 3324-3330.
- [9] Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology*, 2014; 273 (1): 30-50.
- [10] Ariizumi S, Kitagawa K, Kotera Y, et al. A non-smooth tumor margin in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging predicts microscopic portal vein invasion, intrahepatic metastasis, and early recurrence after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2011; 18 (4): 575-585.
- [11] Kim KA, Kim MJ, Jeon HM, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: usefulness of peritumoral hypointensity seen on gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase images. *J Magn Reson Imaging*, 2012; 35 (3): 629-634.
- [12] Rhee H, Cho ES, Nahm JH, et al. Gadaxetic acid-enhanced MRI of macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma and its prognostic implications. *J Hepatol*, 2021; 74 (1): 109-121.
- [13] Yoon JK, Choi JY, Rhee H, et al. MRI features of histologic subtypes of hepatocellular carcinoma: correlation with histologic, genetic, and molecular biologic classification [published online ahead of print, 2022 Mar 8]. *Eur Radiol*. 2022; 10. 1007/s00330-022-08643-4.
- [14] Lee S, Kim SH, Lee JE, Sinn DH, Park CK. Preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2017; 67 (3): 526-534.
- [15] Wang X, Zhang Z, Zhou X, et al. Computational quantitative measures of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI hepatobiliary phase images can predict microvascular invasion of small HCC. *Eur J Radiol*, 2020; 133: 109361.
- [16] Ahn SJ, Kim JH, Park SJ, Kim ST, Han JK. Hepatocellular carcinoma: preoperative gadoxetic acid-enhanced MR imaging can predict early recurrence after curative resection using image features and texture analysis. *Abdom Radiol (NY)*, 2019; 44 (2): 539-548.
- [17] 陆心雨, 陆健, 张涛, 等. 钆塞酸二钠增强MRI肝胆期瘤周低信号预测肝细胞癌微血管侵犯[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36 (9): 1350-1354.
- [18] Mulé S, Galletto Pregliasco A, Tenenhaus A, et al. Multiphase Liver MRI for Identifying the Macrotrabecular-Massive Subtype of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*, 2020; 295 (3): 562-571.
- [19] Calderaro J, Ziol M, Paradis V, Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer. *J Hepatol*, 2019; 71 (3): 616-630.
- [20] 李彦龙, 张媛, 王逢茂. 术前CT征象对孤立性肝癌微血管侵犯及术后早期复发的预测分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (1): 113-116.
- [21] Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg*, 2006; 243 (2): 229-235.
- [22] 王怡琳, 张海涛, 韦敏. 原发性肝癌假包膜影像表现与病理分级的对照研究[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28 (2): 65-67.
- [23] 郭天畅, 伍彩云, 温运雄, 等. 肝细胞癌普美显磁共振增强成像与病理分级的相关性研究初探[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16 (3): 63-65.

(收稿日期: 2022-10-25)

(校对编辑: 朱丹丹)