

肝细胞癌微血管侵犯的术前诊断与评估

蒋涵羽, 陈婕, 张晗媚, 刘曦娇, 黄子星, 宋彬

【摘要】 目前相关检查手段尚难以在术前确诊肝细胞癌微血管侵犯,但血清甲胎蛋白、维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导的蛋白质水平以及肿瘤边缘、大小、癌周组织强化、包膜完整程度等影像学征象能协助微血管侵犯的术前预测,可以为肝细胞癌微血管侵犯的术前诊断提供重要信息。本文对肝细胞癌微血管侵犯的术前预测、诊断与评估相关的研究进展进行综述。

【关键词】 肝细胞癌;微血管侵犯;体层摄影术,X 线计算机;磁共振成像

【中图分类号】 R735.7;R445;R446.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)01-0080-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.01.016

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在所有恶性肿瘤中位居全球第五,肿瘤相关死因更高居全球第三^[1]。外科手术肝切除(liver resection, LR)和肝移植(liver transplantation, LT)是 HCC 根治性治疗的主要手段。然而,肿瘤高复发率严重影响了 HCC 患者的预后及远期疗效^[2,3]。目前,肿瘤大小、数目、血管侵犯等被认为是影响 HCC 复发和总生存期(overall survival, OS)的主要危险因素^[2, 4-10]。

HCC 血管侵犯一般包括大血管侵犯(macrovascular invasion)和微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)^[5]。其中,大血管侵犯系指通过无创影像学检查或术后病理检查能够用肉眼辨识的血管侵犯,主要累及大到中等大小血管、二级或二级以上肝静脉或门静脉。MVI 为仅在显微镜下可见的血管侵犯,主要累及如门静脉小分支、癌旁肝组织中央静脉、肿瘤包膜或纤维分隔中的小静脉等小分支血管,偶可侵犯肝动脉、胆管和淋巴管分支^[11]。

与大血管侵犯不同,使用 CT、MRI 等常规的术前影像技术目前难以直接准确识别和评估 MVI^[1,12,13]。然而,HCC 患者一旦发生大血管转移,则基本丧失了根治性治疗的可能。因此,早期识别 MVI 可以为 HCC 的诊断、分期和预后判断提供极为重要的信息;而针对 MVI 的及时处理也能显著延长 HCC 患者的术后生存期,降低患者复发和转移风险。同时,随着分子生物学、核医学以及功能 MRI 等的发展与进步,越来越多的研究发现,部分血清学和影像学征象可间接

提示 MVI 的存在。本文总结了近年来 HCC 相关 MVI 的诊断与评估研究进展,并探讨了未来可能的发展方向。

MVI 的病理生理学基础

新生血管生成是肿瘤发生的重要标志^[14]。在 HCC 中,癌细胞可以产生组织蛋白酶 H 等蛋白酶降解细胞外基质^[15]。其次,肿瘤组织中 E-钙粘蛋白的过低表达降低了细胞间连接的稳固性^[16-18],其他黏附分子的异常高表达可能进一步促进了上皮组织向间叶组织的化生过程^[19, 20]。此外,通过将自己包裹在内皮细胞内,癌细胞团块逃避了机体正常的免疫应答和凝血活化,从而使其能顺利通过血流进行播散^[21]。HCC 的新生血管生成和肿瘤转移正是上述过程的共同结果。在 HCC 中,MVI 可累及门静脉分支,引起相应的肝内复发^[22];或累及肝静脉分支,导致相应的远处转移^[23]。

MVI 的病理学评估

在病理学中,MVI 定义为影像学或标本解剖均未发现肉眼可见的血管内癌栓,仅显微镜下于内皮下查见部分或全部被覆内皮细胞的癌细胞栓子或息肉,或于管腔中查见自由漂浮的、部分或全部被覆内皮细胞的癌细胞栓子,需除外无内皮细胞包裹、自由漂浮的小簇肿瘤细胞团;累及血管可包括门静脉分支、肝静脉分支、肿瘤内部血管、癌旁血管及肿瘤包膜血管,偶可见动脉及淋巴管累及^[6,24-29]。多项研究发现,HCC 的肿瘤分化程度越低,MVI 发生的可能性越大^[30-32]。MVI 与 HCC 的大体形态密切相关,根据 Kanai 等^[33]提出的 HCC 形态学分类标准,单结节结外生长型和连续多结节型 HCC 的 MVI 发生率显著高于单结节型,是 MVI 的独立预测因素^[34-37]。

作者单位: 610041 成都,四川大学华西临床医学院(蒋涵羽、陈婕);610041 成都,四川大学华西医院放射科(张晗媚、刘曦娇、黄子星、宋彬)

作者简介: 蒋涵羽(1991-),女,浙江人,博士研究生,主要从事肝脏病变的 MRI 研究工作。

通讯作者: 宋彬, E-mail: anicesong@vip.sina.com

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81471658)

然而,术前 HCC 组织活检取样难度大、出血及肿瘤播散风险高、肿瘤异质性导致针吸活检难以避免取样误差等困境,目前 MVI 的临床应用主要局限于术后的组织病理学评估^[38]。因此,进一步提高 MVI 术前活检取样准确度、建立完善而标准的诊断及分级标准、探索新的免疫组织化学染色方式、明确术后组织病理学检查所需的标本数量及大小等,对于 MVI 的术前识别、提高 MVI 诊断的准确度具有重要意义。

MVI 血清学评估

MVI 是 HCC 患者预后不良的重要危险因素,与多种物质的血清水平密切相关。维生素 K 缺乏或拮抗剂 II 诱导的蛋白质(protein induced by vitamin K absence/antagonism II, PIVKA-II),也称脱- γ -羧基凝血酶原(Des- γ -carboxy-prothrombin, DCP),是一种高特异性的 HCC 相关血清标志物,其 γ -羧基谷氨酸结构中 1 个或多个谷氨酸残基不完全羧化为 γ -羧基谷氨酸,导致其失去正常凝血功能^[39-41]。相关研究发现,血清 PIVKA-II 的异常增高可用于预测 MVI 的发生,但对于 PIVKA-II 血清水平的最佳临界值,目前仍有较多争议^[37,42-44]。Poté 等^[42]及 Kaibori^[43]等提出,血清 PIVKA-II ≥ 200 mAU/ml 是 MVI 的独立预测因素;而其他研究则认为,血清 PIVKA-II > 100 mAU/mL 是预测 MVI 的最佳界值^[37,44]。

甲胎蛋白(Alpha fetoprotein, AFP)是目前诊断和评估 HCC 最重要的血清标志物,但对于 AFP 在术前预测 MVI 的能力,目前仍有较多争议。Zhao 等^[45]发现,血清 AFP 水平高于 400 μ g/L 是 MVI 的独立预测因素($OR = 3.732, P = 0.016$)。然而,其他相关研究却发现,AFP 与 MVI 的发生无明显关联,而 PIVKA-II 是预测 MVI 更好的血清标志物^[42,43]。此外, Zhao^[45]等也发现,血清谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltransferase, GGT)水平的异常升高也可以用于预测 MVI。然而,尽管使用血清标志物于术前预测 MVI 具有操作简便、快捷、经济等优点,但目前仍需更多大样本、多中心的高质量研究来证实和进一步评估上述血清学标志物在预测 MVI 中的作用。

MVI 的影像学评估

目前,HCC 术前常规的影像学检查手段难以直接显示 MVI,但 CT、MRI、正电子发射断层显像-计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)等无创影像检查手段的部分征象可以为术前预测 MVI 提供有力的间接证据。

HCC 的肿瘤边缘是肿瘤组织与周围正常肝组织的分界面,其形态特征与肿瘤血管生成密切相关。多

项研究发现,CT 或 MRI 图像中 HCC 肿瘤边缘不清与 MVI 的发生密切相关^[5,8,9]。Chou 等^[9]发现,CT 显示肿瘤边缘不清是 MVI 发生的独立预测因素($OR = 28.828, 95\%CI: 7.718 \sim 107.680, P < 0.001$)。上述研究结果表明,对于影像学检查表现出肿瘤边缘不清的 HCC 患者,应该考虑使用如大范围手术切除、辅助化疗等更积极的治疗措施。

HCC 的肿瘤大小可影响 MVI 的发生^[46-48]。Kim 等^[49]发现,MRI 显示 MVI 阳性的 HCC 患者的肿瘤直径 $[(4.09 \pm 2.43) \text{ cm}]$ 显著大于 MVI 阴性的 HCC 患者 $[(3.00 \pm 1.58) \text{ cm}, P = 0.030]$ 。Chou 等^[8]也发现,CT 显示 MVI 阳性的 HCC 患者肿瘤直径 $[(4.6 \pm 2.6) \text{ cm}]$ 显著大于 MVI 阴性的患者 $[(3.6 \pm 2.1) \text{ cm}, P = 0.036]$ 。Ahn 等^[50]回顾性纳入了 51 例 HCC 患者,发现肿瘤直径 $> 5 \text{ cm}$ 与 MVI 的发生密切相关($OR = 12.091, P = 0.001$)。Eguchi 等^[7]也在其连续纳入了 229 例接受了根治性 LR 的 HCC 患者的回顾性研究中发现,肿瘤直径 $> 5 \text{ cm}$ 是 MVI 的高危因素($OR = 1.678, P < 0.01$)。

HCC 癌组织周围强化是 MVI 的又一重要预测因素^[5,49,51,52]。Renzulli 等^[5]回顾性纳入了 125 例 HCC 患者,由两位放射科医生根据患者的术前 CT 和 MRI 图像独立评估 MVI 发生情况,基于两位阅片者,癌周组织强化分别出现在 58.9% 和 65.6% 的 MVI 阳性的 HCC 患者中,而仅出现在 10.0% 和 14.0% 的 MVI 阴性的患者中($P < 0.001$)。对此可能的解释是,当 HCC 累及区域的门静脉分支被癌栓阻塞后,上述门静脉分支供给区域的门静脉血流灌注减少,这种血流动力学变化会引起相应区域的代偿性动脉灌注增加,在影像学上就表现为癌组织周围强化^[53]。

HCC 的纤维包膜主要由厚层的胶原纤维和薄层的血管结构组成,其完整程度也能反映肿瘤的微血管侵犯情况。Lim^[54]等发现,CT 显示包膜完整的 HCC 患者肿瘤周围肝实质发生门静脉分支或肝静脉 MVI 的概率明显小于包膜不完整的 HCC 患者($P < 0.001$)。然而,也有研究表明,MVI 的存在与否与 HCC 肿瘤包膜的完整程度无关^[4,8],这可能与实验设计、纳入患者人群、扫描方案等因素的差异有关,但仍需进一步研究证实肿瘤包膜完整程度与 MVI 的关系。

此外,灌注 CT、核医学、放射组学以及功能 MR 等的快速发展也为更好地预测和评估 MVI 提供了重要帮助。Wu^[55]等发现,使用灌注 CT 评估 HCC 患者的肿瘤门静脉血流(PVF_{tumor})、肿瘤与肝组织门静脉血流差值(Δ PVF)以及 Δ PVF 与肝组织门静脉血流比(rPVF),可以定量预测 MVI 的发生。Segal 等^[10]用放射组学的方法,发现肿瘤内部动脉、低密度环与

MVI 的发生有关,上述研究得到了 Renzulli 等^[5]的证实。Banerjee^[56]等发现,使用由肿瘤内部动脉、低密度环和肝组织-肿瘤差异这三个独立的影像学特征组成的影像基因相关的静脉侵犯(Radiogenomic venous invasion, RVI)这一放射组学标志,能够很好地预测 HCC 患者 MVI 发生(准确度 89%,敏感度 76%,特异度 94%)、肿瘤复发以及整体预后。此外,多项研究表明,使用 PET-CT 评估 HCC,肿瘤氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)高摄取能够有效预测 MVI 的发生^[50,57,58]。

钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)是一种肝细胞特异性 MRI 对比剂,能够特异性显示肝细胞功能和组织微血管的形成情况。相关研究发现,HCC 患者肝胆期瘤周 Gd-EOB-DTPA 摄取降低^[59,60]和肿瘤边缘不清^[49,61]与 MVI 的发生密切相关。此外,使用肝脏网状内皮系统特异性对比剂超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxid, SPIO)的增强 MRI 也能用于预测 MVI^[51]。不仅如此,磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)中 HCC 的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值降低也与 MVI 的发生有关^[62]。

目前的影像学检查手段虽难以在术前直接显示 HCC 肿瘤微血管的侵犯情况,但 HCC 肿瘤大小、数目、形态,肿瘤边缘不清与否,肿瘤包膜是否完整,癌组织周围强化情况,肿瘤内部是否存在动脉和低密度空洞等影像学征象可以为 MVI 的术前评估提供重要信息。

HCC 是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,具有病死率高、易复发转移的特点^[63]。目前,外科综合治疗是 HCC 最有效的根治性治疗手段。MVI 是 HCC 患者术后复发的主要危险因素之一,其早期识别和评估对 HCC 的准确诊断、分期、治疗以及预后判断意义重大。MVI 的诊断主要依赖于术后组织病理学检查,但近期的研究进展表明血清 AFP、PIVKA-II 水平以及肿瘤边缘、大小、癌周组织强化、包膜完整程度等影像学征象可以为 MVI 的术前预测提供重要帮助。然而,目前仍需更多多中心、大样本的高质量研究来进一步验证上述指标或影像学征象在 MVI 的术前预测与评估中的作用。同时,建立涵盖多项 MVI 预测因素的综合评估系统能克服依靠单一因素进行评估的不足,提供更为全面、准确、可靠的 MVI 临床预测与诊断信息。

参考文献:

[1] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2012, 379(9822):1245-1255.

- [2] Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators[J]. *Arch Surg*, 2008, 143(2):182-188.
- [3] Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives[J]. *Gut*, 2014, 63(5):844-855.
- [4] Chandarana H, Robinson E, Hajdu CH, et al. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: is it predictable with pretransplant MRI? [J]. *AJR*, 2011, 196(5):1083-1089.
- [5] Renzulli M, Brocchi S, Cucchetti A, et al. Can current preoperative imaging be used to detect microvascular invasion of hepatocellular carcinoma? [J]. *Radiology*, 2016, 279(2):432-442.
- [6] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3):850-855.
- [7] Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Predictor for histological microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: a lesson from 229 consecutive cases of curative liver resection[J]. *World J Surg*, 2010, 34(5):1034-1038.
- [8] Chou CT, Chen RC, Lee CW, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma by pre-operative CT imaging [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1014):778-783.
- [9] Chou CT, Chen RC, Lin WC, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: preoperative CT and histopathologic correlation[J]. *AJR*, 2014, 203(3):253-259.
- [10] Segal E, Sirlin CB, Ooi C, et al. Decoding global gene expression programs in liver cancer by noninvasive imaging[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(6):675-680.
- [11] Rodriguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(1):325-339.
- [12] Cucchetti A, Piscaglia F, Frigioni AD, et al. Preoperative prediction of hepatocellular carcinoma tumour grade and microvascular invasion by means of artificial neural network: a pilot study[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(6):880-888.
- [13] Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, et al. Outcomes and predictors of microvascular invasion of solitary hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(8):846-853.
- [14] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [15] Wu SM, Huang YH, Yeh CT, et al. Cathepsin H regulated by the thyroid hormone receptors associate with tumor invasion in human hepatoma cells[J]. *Oncogene*, 2011, 30(17):2057-2069.
- [16] Fransvea E, Mazzocca A, Antonaci S, et al. Targeting transforming growth factor (TGF)-betaRI inhibits activation of beta1 integrin and blocks vascular invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2009, 49(3):839-850.
- [17] Fransvea E, Angelotti U, Antonaci S, et al. Blocking transforming growth factor-beta up-regulates E-cadherin and reduces migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2008, 47(5):1557-1566.
- [18] Matsumura T, Makino R, Mitamura K. Frequent down-regulation of E-cadherin by genetic and epigenetic changes in the malig-

- nant progression of hepatocellular carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(3): 594-599.
- [19] Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis[J]. Cancer Res, 2006, 66(17): 8319-8326.
 - [20] Ding ZB, Shi YH, Zhou J, et al. Liver-intestine cadherin predicts microvascular invasion and poor prognosis of hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2010, 116(10): 2501-2502.
 - [21] Ding T, Xu J, Zhang Y, et al. Endothelium-coated tumor clusters are associated with poor prognosis and micrometastasis of hepatocellular carcinoma after resection[J]. Cancer, 2011, 117(21): 4878-4889.
 - [22] Mitsunobu M, Toyosaka A, Oriyama T, et al. Intrahepatic metastases in hepatocellular carcinoma: the role of the portal vein as an efferent vessel[J]. Clin Exp Metastasis, 1996, 14(6): 520-529.
 - [23] Sugino T, Yamaguchi T, Hoshi N, et al. Sinusoidal tumor angiogenesis is a key component in hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2008, 25(7): 835-841.
 - [24] Onaca N, Davis GL, Jennings LW, et al. Improved results of transplantation for hepatocellular carcinoma: a report from the International registry of hepatic tumors in liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2009, 15(6): 574-580.
 - [25] Bertuzzo VR, Cescon M, Ravaioli M, et al. Analysis of factors affecting recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation with a special focus on inflammation markers[J]. Transplantation, 2011, 91(11): 1279-1285.
 - [26] Bhangui P, Vibert E, Majno P, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation[J]. Hepatology, 2011, 53(5): 1570-1579.
 - [27] Wang CC, Iyer SG, Low JK, et al. Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(7): 1832-1842.
 - [28] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1): 35-43.
 - [29] Salizzoni M, Romagnoli R, Lupo F, et al. Microscopic vascular invasion detected by anti-CD34 immunohistochemistry as a predictor of recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. Transplantation, 2003, 76(5): 844-848.
 - [30] Esnaola NF, Lauwers GY, Mirza NQ, et al. Predictors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for orthotopic liver transplantation[J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6(2): 224-232.
 - [31] Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence[J]. Liver Transpl, 2007, 13(4): 543-551.
 - [32] Löhe F, Angele MK, Rentsch M, et al. Multifocal manifestation does not affect vascular invasion of hepatocellular carcinoma: implications for patient selection in liver transplantation[J]. Clin Transplant, 2007, 13(4): 543-551.
 - [33] Kanai T, Hirohashi S, Upton MP, et al. Pathology of small hepatocellular carcinoma: a proposal for a new gross classification[J]. Cancer, 1987, 60(4): 810-819.
 - [34] Hui AM, Takayama T, Sano K, et al. Predictive value of gross classification of hepatocellular carcinoma on recurrence and survival after hepatectomy[J]. J Hepatol, 2000, 33(6): 975-979.
 - [35] Sumie S, Kuromatsu R, Okuda K, et al. Microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma and its predictable clinicopathological factors[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(5): 1375-1382.
 - [36] Nagano Y, Shimada H, Takeda K, et al. Predictive factors of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma larger than 5cm[J]. World J Surg, 2008, 32(10): 2218-2222.
 - [37] Yamashita Y, Tsujita E, Takeishi K, et al. Predictors for microvascular invasion of small hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(6): 2027-2034.
 - [38] Pawlik TM, Gleisner AL, Anders RA, et al. Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: implications for transplant eligibility[J]. Ann Surg, 2007, 245(3): 435-442.
 - [39] Tsuchiya N, Sawada Y, Endo I, et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(37): 10573-10583.
 - [40] Ji J, Wang H, Li Y, et al. Diagnostic evaluation of des-gamma-carboxy prothrombin versus α -fetoprotein for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in China: a large-scale, multicentre study[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153227.
 - [41] Jang ES, Jeong SH, Kim JW, et al. Diagnostic performance of α -fetoprotein, protein induced by vitamin K absence, osteopontin, dickkopf-1 and Its combinations for hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151069.
 - [42] Poté N, Cauchy F, Albuquerque M, et al. Performance of PIV-KA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion[J]. J Hepatol, 2015, 62(4): 848-854.
 - [43] Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, et al. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2010, 102(5): 462-468.
 - [44] Shirabe K, Toshima T, Kimura K, et al. New scoring system for prediction of microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2014, 34(6): 937-941.
 - [45] Zhao WC, Fan LF, Yang N, et al. Preoperative predictors of microvascular invasion in multinodular hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(8): 858-864.
 - [46] Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma[J]. Liver Transpl, 2005, 11(9): 1086-1092.
 - [47] Taketomi A, Sanefuji K, Soejima Y, et al. Impact of des-gamma-carboxy prothrombin and tumor size on the recurrence of hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation[J]. Transplantation, 2009, 87(4): 531-537.
 - [48] Kim SJ, Lee KK, Kim DG. Tumor size predicts the biological behavior and influence of operative modalities in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(97): 121-126.

- [49] Kim H, Park MS, Choi JY, et al. Can microvessel invasion of hepatocellular carcinoma be predicted by pre-operative MRI? [J]. *Eur Radiol*, 2009, 19(7): 1744-1751.
- [50] Ahn SY, Lee JM, Joo I, et al. Prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MR and ^{18}F -FDG PET/CT [J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(4): 843-851.
- [51] Miyata R, Tanimoto A, Wakabayashi G, et al. Accuracy of preoperative prediction of microinvasion of portal vein in hepatocellular carcinoma using superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging and computed tomography during hepatic angiography [J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(10): 987-995.
- [52] Nishie A, Yoshimitsu K, Asayama Y, et al. Radiologic detectability of minute portal venous invasion in hepatocellular carcinoma [J]. *AJR*, 2008, 190(1): 81-87.
- [53] Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multistep hepatocarcinogenesis [J]. *Abdom Imaging*, 2011, 36(3): 264-272.
- [54] Lim JH, Choi D, Park CK, et al. Encapsulated hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlations [J]. *Eur Radiol*, 2006, 16(10): 2326-2333.
- [55] Wu D, Tan M, Zhou M, et al. Liver computed tomographic perfusion in the assessment of microvascular invasion in patients with small hepatocellular carcinoma [J]. *Invest Radiol*, 2015, 50(4): 188-194.
- [56] Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2015, 62(3): 792-800.
- [57] Kornberg A, Freesmeyer M, B? rthel E, et al. ^{18}F -FDG-uptake of hepatocellular carcinoma on PET predicts microvascular tumor invasion in liver transplant patients [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(3): 592-600.
- [58] Bailly M, Venel Y, Orain I, et al. ^{18}F -FDG PET in liver transplantation setting of hepatocellular carcinoma: predicting histology [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(3): e126-129.
- [59] Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, et al. Clinicopathological significance of the peritumoral decreased uptake area of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(3): 561-567.
- [60] 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]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(3): 629-634.
- [61] 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]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011, 18(4): 575-585.
- [62] Suh YJ, Kim MJ, Choi JY, et al. Preoperative prediction of the microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with diffusion-weighted imaging [J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(10): 1171-1178.
- [63] 钟玉凤, 唐作华. 磁共振特异性对比剂在原发性肝癌诊断中的应用 [J]. *放射学实践*, 2015, 30(10): 1056-1058.

(收稿日期: 2016-11-30 修回日期: 2017-02-14)