

· 腹部影像学 ·

常规增强联合 DWI 在不可切除肝内胆管癌靶免联合治疗无进展生存预测中的价值

盛若凡, 吴东, 郑磊璇, 黄晓勇, 曾蒙苏

【摘要】 目的:探讨 MRI 在不可切除肝内胆管癌(iCCA)靶免联合治疗无进展生存预测中的价值。**方法:**纳入 23 例经穿刺病理证实的 iCCA 患者,所有患者均接受 Gemox 化疗联合仑伐替尼和 PD-1 单抗治疗。采用 log-rank 检验和 Cox 回归模型分析治疗后疾病进展的临床-影像独立危险因素,并构建无进展生存预测诺莫图。**结果:**23 例患者中 15 例在随访期间出现疾病进展,总体 1 年无进展生存率仅为 33.5%。多因素分析结果显示,动脉期瘤周异常强化(风险比=5.747, $P=0.029$)、出血(风险比=5.460, $P=0.033$)、表观扩散系数(ADC)值 $\leq 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (风险比=6.261, $P=0.004$)是疾病进展的独立危险因素。伴有动脉期瘤周异常强化、出血和低 ADC 值的 iCCA 患者 1 年无进展生存率显著低于无动脉期瘤周异常强化($P=0.0045$)、无出血($P=0.013$)和高 ADC 值($P=0.002$)。联合上述 3 项独立影像特征构建的诺莫图具有最高的无进展生存预测效能,C 指数值为 0.856 (95%CI:0.785~0.927),优于任一单一影像特征($P=0.0015 \sim 0.022$)。**结论:**基于常规增强联合 DWI、诺莫图对靶免治疗不可切除 iCCA 无进展生存预测具有更优的预测效能。

【关键词】 肝内胆管癌; 磁共振成像; 扩散加权成像; 无进展生存; 联合治疗

【中图分类号】 R735.7; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)02-0227-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.02.014

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Progression-free survival prediction by contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma SHENG Ruo-fan, Wu Dong, Zheng Bei-xuan, et al. Department of Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University; Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective: To investigate the performance of MRI in predicting progression-free survival (PFS) for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) treated with combination of chemotherapy and targeted-immunotherapy. **Methods:** A total of 23 biopsy-confirmed iCCA patients who received Gemox chemotherapy in combination with lenvatinib and anti-PD-1 antibody were included. The clinical and imaging independent risk factors for disease progression after treatment were analyzed by log-rank test and Cox regression model, and the nomogram for PFS prediction was subsequently established. **Results:** Disease progression was identified in 15 of the 23 patients during follow-up with an overall 1-year PFS rate of only 33.5%. The results of multivariate analysis showed that arterial peritumoral enhancement (APE) (hazard ratio (HR)=5.747, $P=0.029$), hemorrhage (HR=5.460, $P=0.033$) and apparent diffusion coefficient (ADC) $\leq 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (HR=6.261, $P=0.004$) were independent risk factors for disease progression. The 1-year PFS rates were significantly lower in patients with APE, hemorrhage and low ADC, in comparison to their counterparts ($P=0.0045, 0.013$ and 0.002 , respectively). The nomogram incorporating the above three independent imaging features exhibited satisfactory predictive performance with a C-index value of 0.856 (95%CI:0.785~0.927), superior to any single imaging feature alone ($P=0.0015 \sim 0.022$). **Conclusion:** Contrast-enhanced MRI

作者单位: 200032 上海, 复旦大学附属中山医院放射科/上海市影像医学研究所(盛若凡、吴东、郑磊璇、曾蒙苏); 200032 上海, 复旦大学附属中山医院肝外科(黄晓勇)

作者简介: 盛若凡(1989—), 女, 上海人, 博士研究生, 主治医师, 主要从事腹部影像诊断工作。

通讯作者: 曾蒙苏, E-mail: zeng.mengsu@zs-hospital.sh.cn

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(No.23ZR1459500); 上海市临床重点专科项目(No.shslczdk03202); 国家自然科学基金项目(No.82171897); 上海申康医院发展中心“促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划”(SHDC2020CR1029B)

combined with diffusion-weighted MRI and nomogram could achieve an improved predictive performance in PFS prediction for unresectable iCCA treated with combination of chemotherapy and targeted-immunotherapy.

【Key words】 Intrahepatic cholangiocarcinoma; Magnetic resonance imaging; Diffusion weighted imaging; Progression free survival; Combination therapy

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)是第二常见的肝原发性恶性肿瘤,恶性程度高,预后差,超过 70% 的患者确诊时已处于晚期而无法手术切除^[1]。不可切除 iCCA 预后极差,总生存期少于 12 个月,未经治疗者中位生存期仅约 3~6 个月^[2]。Gemox(吉西他滨+奥沙利铂)抗肿瘤全身化疗方案是晚期不可切除 iCCA 的标准一线治疗方案,但疗效有限^[3]。如今,包括分子靶向治疗和免疫治疗在内的精准治疗受到越来越广泛的重视,前景十分广阔。索拉非尼、仑伐替尼等酪氨酸激酶抑制剂具有抗血管生成作用,已被证实对肝细胞癌有效^[4,5],其抗肿瘤活性也已在胆管癌中得到证实^[6]。近年来,检查点阻断抑制剂[包括抗程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)抗体]免疫治疗已在多项研究中被证实对部分 iCCA 患者具有明确效果^[7]。但单一治疗对 iCCA 疗效有限,免疫、靶向、化疗药物的联合使用是提高疗效的重要方向,被越来越多的临床试验所证实^[1,8]。然而,个体肿瘤存在异质性,治疗反应不一,临床实践中迫切需要一种无创、可靠、简便的检测方法进行疗效预测,寻找合适的治疗候选人群、优化个体治疗策略。

目前 iCCA 疗效预测及评估主要依靠影像学检查,但至今尚无公认可靠的影像预测标志物。MRI 是如今肝脏肿瘤诊断和评估的首选影像手段,其可提供多参数信息且无电离辐射,得到了越来越广泛的应用。多项研究亦证实了 MRI 在 iCCA 预后评估中的重要价值^[9-11],但既往研究大多为手术治疗,对靶免系统治疗的疗效预测评估鲜有涉及。本研究旨在探讨 MRI 在晚期不可切除 iCCA 靶免联合治疗(Gemox 化疗联合仑伐替尼和 PD-1 单抗),特别是无进展生存预后预测中的价值。

材料与方法

1. 病例资料

回顾性搜集复旦大学附属中山医院 2019 年 6 月至 2020 年 1 月接受一线联合 Gemox 化疗、仑伐替尼和 PD-1 单抗治疗的 30 例 iCCA 患者,所有患者经多学科团队评估为不可切除,治疗前经肝穿刺活检病理证实。病例排除标准:①图像质量欠佳,不符合参数测量要求;②MRI 扫描与治疗间隔时间超过 1 个月;③既往接受过局部或全身抗肿瘤治疗。

2. MRI 检查方法

MRI 检查采用中国联影 uMR 770 3.0T MRI 扫描仪。平扫采用横轴面快速自旋回波抑脂 T₂ 加权成像序列,扫描参数:TR 2000 ms,TE 106.2 ms,层厚 6 mm,层间距 1.2 mm,矩阵 256×256。横轴面梯度回波正、反相位 T₁ 加权成像序列扫描参数:TR 3.66 ms,TE 分别为 1.2 ms(正向位)和 2.4 ms(反相位),层厚 3 mm,无间距扫描,矩阵 168×288。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)采用横轴面单次激发平面回波成像序列,扫描参数:TR 2714 ms,TE 63.3 ms,层厚 6 mm,层间距 1.2 mm,矩阵 128×100, b 值分别取 0、50 及 500 s/mm²。增强扫描时要求患者在平静状态下屏气,采用横轴面三维容积内插快速扰相梯度回波序列 T₁WI,扫描参数:TR 3.27 ms,TE 1.45 ms,层厚 3 mm,无间距扫描,矩阵 288×320。增强扫描对比剂采用钆喷酸葡甲胺盐,注射速率 2 mL/s,剂量 0.1 mmol/kg,对比剂到达升主动脉时自动触发动脉期扫描,而后分别于 60~70 s 和 180 s 行门脉期和延迟期扫描。

3. 影像学分析

由两位高年资腹部影像诊断医师通过 PACS 系统对 MRI 图像进行独立分析,并计算观察者间一致性,意见不统一时通过协商达成一致。阅片者知晓患者为晚期 iCCA 接受靶免联合系统治疗,但对其余临床、实验室检查及预后信息均不知晓。对于多发病灶,选最大者进行分析。

定性分析:肿瘤数目、位置(靠近肝门与否)、边界(规整/不规则)、动脉期强化(环形强化/非环形强化/无强化)、强化模式(渐进、持续、廓清)、动脉期瘤周异常强化(定义为动脉期肿瘤边界外缘模糊的高强化,增强后期与肝实质信号趋于一致)、靶样表现(包括动脉期环形强化、周边廓清、中央延迟强化、靶样弥散受限)、出血、坏死、肝包膜回缩、血管侵犯、淋巴结转移、远处转移。

定量分析:测量病灶的最大径。选取感兴趣区(region of interest, ROI),测定动脉期病灶和肝组织信号值、背景噪声标准差及病灶表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值。病灶 ROI 的选取应尽可能覆盖病灶全部,肝组织 ROI 选取与病灶相同层面直径约 2cm 的区域,避开大血管、坏死出血及伪

影等,噪声 ROI 选取与病灶同层面,肝脏外腹侧左、中、右 3 个直径约 2 cm 的区域,分别进行测定后求均值。对于每个病例,在肿瘤最大横断面选取连续的 3 个层面,分别进行测定后取平均值。各序列 ROI 测量尽可能保持在相同位置,以保证所测值的可比性。增强前后各期,病灶与肝实质间的信噪比(signal to noise ratios, SNR)= $SI_{\text{lesion}}/SD_{\text{noise}}$,对比噪声比(contrast to noise ratios, CNR)=($SI_{\text{lesion}}-SI_{\text{liver}}$)/ SD_{noise} ,其中 SI_{lesion} 、 SI_{liver} 及 SD_{noise} 分别为病灶、肝组织的信号强度及背景噪声信号的标准差。

4.随访

所有患者均接受 Gemox 化疗、仑伐替尼和 PD-1 单抗联合治疗,并定期监测。在治疗期间,每 2 个月(±2 周)通过 MRI 进行疗效评估,采用实体瘤反应评价标准(RECIST 版本 1.1^[12])。本研究的主要终点是无进展生存(progression free survival, PFS),根据 RECIST v1.1 指南定义为从治疗第一天到首次记录疾病进展或死亡的时间,以先发生者为准。同时计算客观缓解率,定义为随访期间最佳疗效达完全缓解或部分缓解患者的比例。

5.统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。观察者间一致性分别采用 kappa 指数(分类变量)和组间相关系数(连续变量)计算,kappa 指数或组间相关系数为 0~0.2 表示一致性差,0.2~0.4 表示一致性一般,0.4~0.6 表示一致性适中,0.6~0.8 表示一致性好,0.8~1.0 表示一致性非常好。PFS 率采用 Kaplan-Meier 法进行分析。根据受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线中的约登指数明确肿瘤 SNR、CNR 和 ADC 的分界值。采用 log-rank 检验对肿瘤进展的危险因素进行单因素分析,单因素分析中 $P<0.05$ 的因素进一步采用逐步 Cox 回归模型进行多因素分析以明确独立危险因素,并根据多因素分析结果构建无进展生存预测诺莫图。所有检验均使用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1.患者临床特征

30 例接受一线联合 Gemox 化疗、仑伐替尼和 PD-1 单抗治疗的 iCCA 患者中,23 例符合本研究纳排标准入选,其中男 17 例,女 6 例,平均年龄为 58 岁(范围 37~74 岁)。患者的基线临床特征见表 1。23 例患

表 1 肝内胆管瘤的临床、影像特征以及无进展生存单因素 log-rank 分析

临床及影像指标	例(%)	χ^2 值	P 值
年龄 >60/≤60 岁	11(47.83)/12(52.17)	2.794	0.095
性别 男/女	17(73.91)/6(26.09)	0.266	0.606
乙肝 有/无	7(30.43)/16(69.57)	0.351	0.553
甲胎蛋白 >20/≤20ng/mL	2(8.70)/21(91.30)	0.226	0.634
癌胚抗原 >5/≤5ng/mL	8(34.78)/15(65.22)	2.775	0.096
CA19-9 >37/≤37ng/mL	17(73.91)/6(26.09)	0.095	0.758
白蛋白 >55/≤55g/L	0(0)/23(100)	/	/
总胆红素 >20.4/≤20.4μmol/L	2(8.70)/21(91.30)	3.407	0.065
直接胆红素 >6.8/≤6.8μmol/L	3(13.04)/20(86.96)	0.019	0.889
丙氨酸转氨酶 >40/≤40U/L	1(4.35)/22(95.65)	3.091	0.079
天冬氨酸转氨酶 >35/≤35U/L	3(13.04)/20(86.96)	4.132	0.042 *
γ -GT >60/≤60U/L	12(52.17)/11(47.83)	2.301	0.129
血小板计数 >100/≤100×10 ⁹ /L	21(91.30)/2(8.70)	2.725	0.099
凝血酶原时间 >13.0/≤13.0s	2(8.70)/21(91.30)	4.235	0.040 *
肿瘤数目 单发/多发	11(47.83)/12(52.17)	11.698	0.001 *
肿瘤大小 >5/≤5cm	18(78.26)/5(21.74)	4.156	0.041 *
肿瘤近肝门分布 有/无	9(39.13)/14(60.87)	0.308	0.579
肿瘤边界 规整/不规整	14(60.87)/9(39.13)	0.269	0.604
动脉期强化 环形强化/非环形强化/无强化	16(69.57)/6(26.09)/1(4.35)	0.487	0.784
强化方式 渐进/持续/廓清	21(91.30)/2(8.70)/0	0.024	0.876
动脉期瘤周异常强化 有/无	16(69.57)/7(30.43)	8.057	0.005 *
靶样表现有/无	14(60.87)/9(39.13)	0.133	0.716
出血 有/无	3(13.04)/20(86.96)	6.153	0.013 *
坏死 有/无	16(69.57)/7(30.43)	0.004	0.952
肝包膜回缩 有/无	7(30.43)/16(69.57)	0.377	0.539
血管侵犯 有/无	18(78.26)/5(21.74)	0.322	0.570
淋巴结转移 有/无	15(65.22)/8(34.78)	0.194	0.660
远处转移 有/无	4(17.39)/19(82.61)	0.149	0.699
肿瘤信噪比 ≤628.03/>628.03	16(69.57)/7(30.43)	2.287	0.130
肿瘤对比噪声比 ≤-19.57/>-19.57	5(21.74)/18(78.26)	3.060	0.080
ADC 值 ≤1.273/>1.273×10 ⁻³ mm ² /s	10(43.48)/13(56.52)	9.819	0.002 *

注: * $P<0.05$

者的中位随访时间为 16 个月(范围 2~20 个月),没有患者在疾病进展前死亡。纳入的 23 例患者中有 17 例(73.9%)在联合治疗后出现客观缓解。尽管总体客观缓解率较高,但在后续治疗中有很高比例的患者出现疾病进展,15 例患者(65.2%)随访中疾病进展,平均进展时间为(7.87±4.31)个月(范围 2~16 个月)。半年和 1 年累计 PFS 率分别为 73.9%(95% CI: 55.87%~91.93%)和 33.5%(95% CI:13.7%~53.3%)。

2.无进展生存预测分析

基于约登指数,肿瘤 SNR、CNR 和 ADC 值的界值分别为 628.03、-19.57 和 $1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。单因素分析结果显示,丙氨酸转氨酶>35 U/L ($\chi^2=4.132, P=0.042$)、凝血酶原时间>13.0 s($\chi^2=4.235, P=0.040$)、多发病灶($\chi^2=11.698, P=0.001$)、肿瘤大小>5 cm($\chi^2=4.156, P=0.041$)、动脉期瘤周异常强化($\chi^2=8.057, P=0.005$)、出血($\chi^2=6.153, P=0.013$)以及 ADC 值 $\leq 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($\chi^2=9.819, P=0.002$)与 iCCA 治疗后疾病进展相关(表 1)。上述影像指标均存在非常好的观察者间一致性:动脉期瘤周异常强化 K 值=0.795,出血 K 值=0.832,ADC 值组间相关系数=0.933(95%CI:0.851~0.971)。

多因素分析结果显示,动脉期瘤周异常强化[风险比(hazard ratio,HR)=5.747 (95%CI:1.192~27.78, $P=0.029$)、出血[HR=5.460 (95%CI:1.14~26.058, $P=0.033$)]和 ADC 值 $\leq 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [HR=6.261(95%CI:1.774~22.092); $P=0.004$]为 iCCA 疾病进展的独立危险因素(图 1、表 2)。伴有动脉期瘤周异常强化、出血和低 ADC 值的 iCCA 患者 1 年 PFS 率分别为 18.8%、0 和 7.7%,显著低于无动脉期瘤周异常强化($\chi^2=8.057, P=0.0045$)、无出血($\chi^2=6.153, P=0.013$)和高 ADC 值($\chi^2=9.819, P=0.002$)

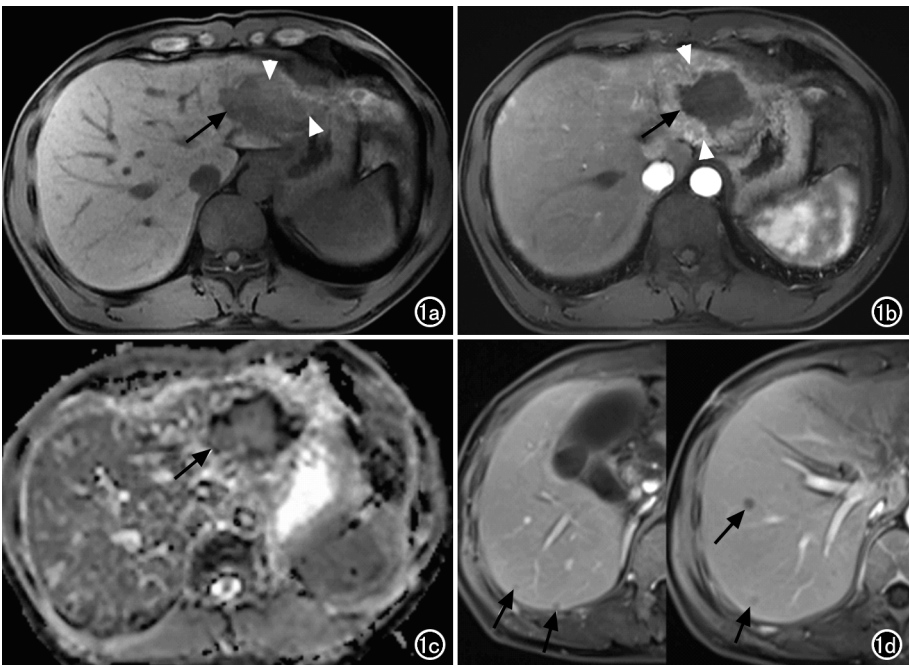


图 1 肝左外叶肝内胆管癌患者,男,54 岁。a) T₁WI 示肿瘤呈低信号(箭),肿瘤内可见斑片、斑点状的轻度高信号出血灶(箭头);b) 增强扫描动脉期示肿瘤环形强化(箭)伴瘤周异常强化(箭头);c) ADC 图示肿瘤实质区域呈明显低信号(箭),ADC 平均值为 $0.993 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;d) 治疗后第一次随访(2 个月)出现疾病进展,肝内见多个新发病灶(箭)。

组(图 2)。联合上述三项独立影像特征构建诺莫图(图 3),C 指数为 0.856 (95% CI:0.785~0.927),显著高于动脉期瘤周异常强化 (0.698, 95% CI: 0.598~0.798)、出血 (0.598, 95% CI: 0.494~0.702)和 ADC 值 (0.735, 95% CI: 0.647~0.823)三项单一指标($P=0.0015\sim0.022$)。

讨 论

肝内胆管癌是起源于胆道系统的高侵袭性原发性肝癌^[13]。至今,晚期不可切除 iCCA 仍是一种难以治疗的恶性肿瘤,而化疗和靶向、免疫联合治疗被越来越多的研究证实具有联合协同作用,具有广泛的应用前景^[14]。同样,本研究亦证实了 Gemox 化疗联合仑伐替尼和 PD-1 单抗治疗的可行性和有效性。然而,虽然本研究纳入患者的客观缓解率达 73.9%,但相当一部分患者的疗效无法持续,存在较高的早期进展风险(本研究中 1 年累计 PFS 率仅为 33.5%)。因此,寻找可靠的无创性标志物进行早期进展预后预测对于选择

表 2 肝内胆管癌的无进展生存多因素 Cox 回归分析

指标	χ^2 值	风险比	95% 可信区间	P 值
动脉期瘤周异常强化	4.742	5.747	1.192~27.78	0.029
出血	4.531	5.460	1.144~26.058	0.033
ADC 值 $\leq 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	8.129	6.261	1.774~22.092	0.004

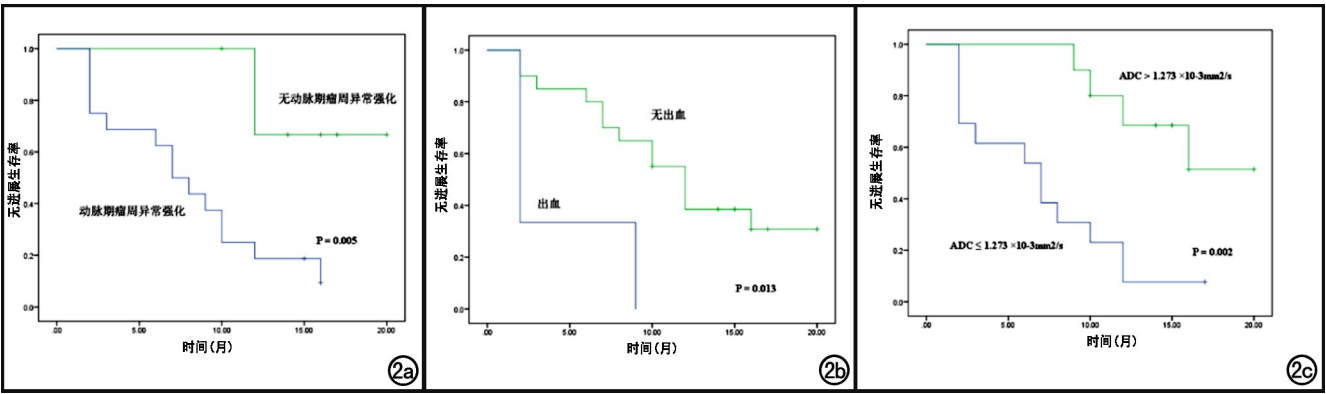


图 2 无进展生存曲线。a)分别为动脉期瘤周异常强化与无动脉期瘤周异常强化;b)分别为出血与无出血;c)分别为 ADC 值 $\leq 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 与 ADC 值 $> 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。

合适治疗人群至关重要。本研究结果显示,动脉期瘤周异常强化、出血和肿瘤 ADC 值是 iCCA 无复发生存的独立预测因子,三项指标联合构建模型具有最优的预测效能。

本研究明确了动脉期瘤周异常强化预测 iCCA 治疗后早期进展的价值。动脉期瘤周异常强化可反映肿瘤周边区域微小门脉分支瘤栓闭塞引起的异常血流灌注^[15,16],已被证实与肝细胞癌^[16,17]和混合型肝癌^[15]微血管侵犯密切相关,而后者是肝癌复发转移及影响远期预后的重要因素^[18]。本研究进一步提示其在 iCCA 预后预测中的价值。笔者同时发现,肿瘤内出血是疾病进展的促进因素。出血更常见于生长迅速的较大肿瘤,而后者与低分化、高增殖性等侵袭性生物学特性相关^[19,20],这亦与本研究合并出血病例进展风险较高相一致。

DWI 可检测活体组织内水分子的微观运动,反映

细胞密度、细胞外间隙容积等组织细胞微观结构信息^[21]。既往研究报道,ADC 值可帮助预测 iCCA 手术^[22]和局部/全身治疗^[23,24]后预后结局。本研究结果显示,ADC 值较低的 iCCA 靶免治疗后的疾病早期进展风险显著高于 ADC 值较高组,提示了肿瘤 ADC 值在 iCCA 生存预测中的价值。高侵袭性肿瘤细胞密集、核浆比增大、间质丰富而细胞外间隙减小,均可能导致 ADC 值降低^[22,25,26]。

为进一步优化预测性能,本研究联合上述 3 个独立 MRI 特征构建诺莫图,该联合模型具有较高的预测效能,C 指数达 0.856,优于单一特征。因此,基于 MRI 的联合预测诺莫图可有效传达预后信息,帮助临床选择合适的治疗候选人群。

本研究存在以下局限性:首先,本研究为回顾性分析,存在一定偏倚;其次,本研究样本量小,因此我们的初步结论需要在更大样本量人群中验证;最后,本研究

采用常规细胞外 MRI 对比剂,肝胆特异性对比剂的诊断价值有待进一步研究。

综上所述,MRI 检查在晚期不可切除肝内胆管癌靶免联合治疗后无进展生存预测中具有重要价值。动脉期瘤周异常强化、出血、ADC 值 $\leq 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 是治疗后疾病进展的独立预测因素,三者联合构建模型具有最优的预测效能。本研究结果提示了 MRI 治疗前无创性生存预测的可能性,在临床实践中可协助治疗决策选择。

参考文献:
[1] Kelley RK, Bridgewater J, Gores GJ, et al. Systemic therapies for intrahepatic

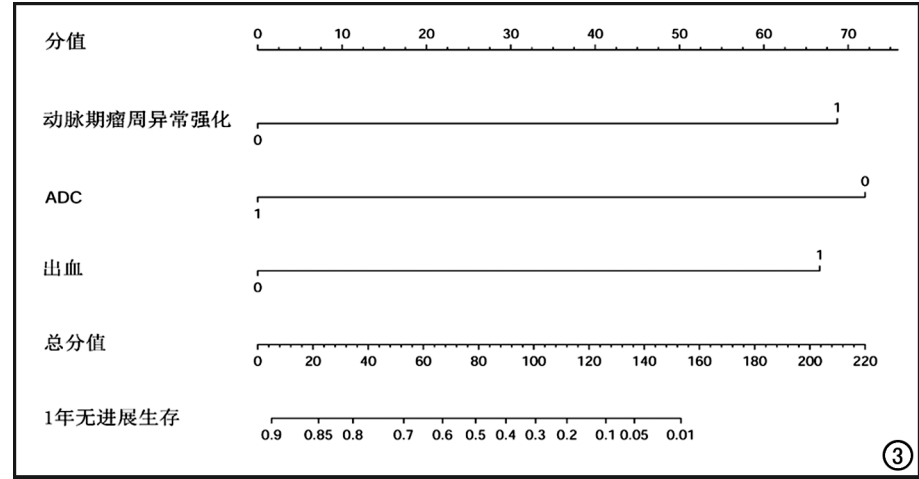


图 3 联合动脉期瘤周异常强化、出血、ADC $\leq 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 影像特征构建的肝内胆管癌无进展生存预测诺莫图。ADC:1 表示 ADC 值 $> 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,0 表示 ADC 值 $\leq 1.273 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。预测点在与每个变量对应的上方刻度轴,其总和位于下方总刻度轴,并向下绘制生存轴以确定 1 年无进展生存率。

- cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2):353-363.
- [2] Sheng R, Sun W, Huang X, et al. Apparent diffusion coefficient MRI shows association with early progression of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with combined targeted-immunotherapy[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 57(1):275-284.
 - [3] Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review[J]. *Cancer Med*, 2014, 3(6):1502-1511.
 - [4] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4):378-390.
 - [5] Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126):1163-1173.
 - [6] Ueno M, Ikeda M, Sasaki T, et al. Phase 2 study of lenvatinib monotherapy as second-line treatment in unresectable biliary tract cancer: primary analysis results[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):1105.
 - [7] Ilyas FZ, Beane JD, Pawlik TM. The state of immunotherapy in hepatobiliary cancers[J]. *Cells*, 2021, 10(8):2096.
 - [8] Gutiérrez-Larrañaga M, González-López E, Roa-Bautista A, et al. Immune checkpoint inhibitors: the emerging cornerstone in cholangiocarcinoma therapy? [J]. *Liver Cancer*, 2021, 10(6):545-560.
 - [9] Zhao J, Zhang W, Fan CL, et al. Development and validation of preoperative magnetic resonance imaging-based survival predictive nomograms for patients with perihilar cholangiocarcinoma after radical resection: A pilot study[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 138(5):109631.
 - [10] Liang W, Xu L, Yang P, et al. Novel nomogram for preoperative prediction of early recurrence in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2018, 8(4):360.
 - [11] 熊星, 漆万银. MRI 动脉期强化模式对肝胆管细胞癌术后早期复发预测价值[J]. *放射学实践*, 2021, 36(10):1243-1247.
 - [12] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
 - [13] Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1):104-114.
 - [14] Shi GM, Huang XY, Wu D, et al. Toripalimab combined with lenvatinib and GEMOX is a promising regimen as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center, single-arm, phase 2 study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):106.
 - [15] 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.
 - [16] Chong HH, Yang L, Sheng RF, 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.
 - [17] Yang L, Gu D, Wei J, et al. A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(5):373-386.
 - [18] 周萌, 周洋, 张纯慧, 等. 肝胆管癌微血管侵犯术前影像学诊断[J]. *放射学实践*, 2020, 35(10):1274-1277.
 - [19] Cannella R, Furlan A. Mosaic architecture of hepatocellular carcinoma[J]. *Abdom Radiol*, 2018, 43(7):1847-1848.
 - [20] Taouli B, Hoshida Y, Kakite S, et al. Imaging-based surrogate markers of transcriptome subclasses and signatures in hepatocellular carcinoma: preliminary results[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(11):4472-4481.
 - [21] Moriya T, Saito K, Tajima Y, et al. 3D analysis of apparent diffusion coefficient histograms in hepatocellular carcinoma: correlation with histological grade[J]. *Cancer Imaging*, 2017, 17(1):1.
 - [22] Yamada S, Morine Y, Imura S, et al. Prognostic prediction of apparent diffusion coefficient obtained by diffusion-weighted MRI in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2020, 27(7):388-395.
 - [23] Pandey A, Pandey P, Aliyari Ghasabeh M, et al. Unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: multiparametric MR imaging to predict patient survival[J]. *Radiology*, 2018, 288(1):109-117.
 - [24] Yang Y, Zou X, Zhou W, et al. DWI-based radiomic signature: potential role for individualized adjuvant chemotherapy in intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy[J]. *Insights Imaging*, 2022, 13(1):37.
 - [25] Seo N, Kim DY, Choi JY. Cross-sectional imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: development, growth, spread, and prognosis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 209(2):W64-W75.
 - [26] Tao YY, Zhou Y, Wang R, et al. Progress of intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in liver diseases[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(15):3164-3176.

(收稿日期:2023-05-23 修回日期:2023-08-18)