## 腹部影像学・

# 钆塞酸二钠增强 MRI 列线图术前预测双表型肝细胞癌及根治切除术后复发的价值

金震滨,徐磊,张学琴,张涛

【摘要】目的:探讨基于钆塞酸二钠增强 MRI 的列线图术前对双表型肝细胞癌(DPHCC)的预测 及评估术后无复发生存率(RFS)的价值。方法:回顾性分析 2015 年 1 月—2020 年 6 月在本院行肝切除 术的 160 例 HCC 患者,分为 DPHCC 组(80 例)和非 DPHCC 组(80 例)。收集两组患者术前临床及影 像学资料,并进行随访。单因素和多因素 Logistic 回归分析确定 DPHCC 的独立危险因素,并构建列线 图,当 Youden 指数最大时将患者分为高、低风险亚组,采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验比较患者 的 RFS。结果:肿瘤边缘不规则(OR=2.745,95% CI:1.259~5.985,P=0.017)、动脉期环形强化(OR =3.665,95% CI:1.429~9.396,P=0.038)及肝胆期病灶与肝脏相对信号强度比值(RIR)较低(OR= 0.037,95% CI:0.002~0.653,P=0.012)是 DPHCC 的独立预测因素。列线图曲线下面积(AUC)为 0.723(95% CI:0.646~0.790)。基于多因素 Logistic 回归分析结果及 Youden 指数将患者分为高风险 组(评分>5.9)和低风险组(评分 $\leq$ 5.9)。高风险组患者中位 RFS 显著低于低风险组(P=0.001),与组 织学 DPHCC 和非 DPHCC 患者(P=0.005)相似。结论:基于钆塞酸二钠增强 MRI 构建的列线图有助 于术前预测 DPHCC 及评估其预后。

【关键词】 肝肿瘤;双表型肝细胞癌;磁共振成像;列线图;无复发生存率 【中图分类号】R445.2;R735.7 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2024)11-1488-06 DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.11.010 开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The value of gadoxetic acid-enhanced MRI nomogram in preoperative prediction of dual-phenotype hepatocellular carcinoma and recurrence after radical resection JIN Zhen-bin, XU Lei, ZHANG Xue-qin, et al.Department of Radiology, Affiliated Nantong Hospital 3 of Nantong University, Jiangsu 226000, China

**(Abstract)** Objective: To investigate the value of nomogram based on gadoxetic acid-enhanced MRI in the preoperative prediction of dual-phenotype hepatocellular carcinoma (DPHCC) and the evaluation of recurrence-free survival (RFS). Methods: 160 HCC patients who underwent hepatectomy in our hospital from January 2015 to June 2020 were retrospectively analyzed, and divided into DPHCC group (n = 80) and non-DPHCC group (n = 80). Preoperative clinical and imaging data of the two groups were collected and followed up.Univariate and multivariate independent risk factors for DPH-CC, and a nomogram was constructed. Patients were divided into high and low risk groups when the Youden index was maximum, Kaplan-Meier method and Log-rank test were used to compare the RFS of patients. **Results**: Irregular tumor margin (OR=2.745,95% CI:1.259~5.985, P=0.017), rim arterial phase hyperenhancement (OR=3.665,95% CI: $1.429 \sim 9.396, P = 0.038$ ) and lower relative signal intensity ratio (RIR) of hepatobiliary phase (OR=0.037,95% CI: $0.002\sim0.653$ , P=0.012) were independent risk factors of DPHCC. The area under the curve (AUC) of the nomogram is 0.723 (95%CI:  $0.646 \sim 0.790$ ). Based on the results of multivariate Logistic regression analysis and Youden index, the patients were divided into high-risk group (score>5.9) and low-risk group (score $\le5.9$ ). The median RFS in the high-risk group was significantly lower than that in the low-risk group (P = 0.001), and similar to that of histological DPHCC and non-DPHCC patients (P = 0.005). Conclusion: The nomo-

基金项目:南通市卫生健康委员会科研课题(MS2023071);南通市市级科技计划项目(MS2023069)

gram based on gadoxetic acid-enhanced MRI is useful for preoperative prediction and prognosis assessment of DPHCC.

**[Key words]** Liver neoplasms; Dual-phenotype hepatocellular carcinoma; Magnetic resonance imaging; Nomogram; Recurrence-free survival

双表型肝细胞癌(dual-phenotype hepatocellular carcinoma, DPHCC) 是一种特殊的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)亚型,作为常规病理诊断被 纳入 2015 版《原发性肝癌规范化病理诊断指南》,在 HCC 中发生率约为 10%<sup>[1]</sup>。DPHCC 病理形态与典 型 HCC 相似,但其可同时表达任意 HCC 标记物和胆 管细胞癌标记物,因而具有双重表型特征,其恶性程度 及侵袭性较高、预后较差[2-3]。因此,术前无创且准确 预测 DPHCC 对临床治疗具有重要意义。钆塞酸二钠 作为肝胆特异性 MRI 对比剂已广泛应用于临床<sup>[4]</sup>,目 前鲜有关于钆塞酸二钠增强 MRI 术前预测 DPHCC 及预后分析的报道。本研究通过分析 DPHCC 的术前 临床及影像特征,探讨 DPHCC 的独立危险因素,构建 预测 DPHCC 发生风险的可视化列线图模型,并探讨 其对预后的评估价值,为临床诊断和个体化诊疗提供 帮助。

### 材料与方法

1.研究对象

回顾性分析 2015 年 1 月-2020 年 6 月在南通市 第三人民医院行肝切除术的 160 例 HCC 患者。纳入 标准:①术前 2 周内在本院行上腹部钆塞酸二钠增强 MRI 检查;②术后行 DPHCC 的免疫化学染色;③病 理证实为肝硬化。排除标准:①术前有介入、放化疗等 肿瘤治疗病史;②合并其他肿瘤或肝内外转移;③MRI 图像质量差影响评估。最终共纳入 80 例 DPHCC 患 者和 80 例非 DPHCC 患者。DPHCC 组男 57 例、女 23 例,平均年龄(56.1±9.5)岁;非 DPHCC 组男 56 例、女 24 例,平均年龄(58.3±8.4)岁。

2.临床和病理资料收集

临床资料包括:性别、年龄、肝炎病史、甲胎蛋白、 异常凝血酶原、糖类抗原 19-9(实验室检查均为术前 2 周内收集)。病理资料包括:肝硬化、微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)、Edmondson-Steiner 分 级。

3.DPHCC 病理诊断标准

DPHCC 病理诊断标准<sup>[2-3]</sup>:①符合典型 HCC 的 形态学标准;②超过 15%的肿瘤细胞同时对至少一种 肝细胞癌标记物(如肝细胞抗原、多克隆性癌胚抗原、 甲胎蛋白等)和至少一种胆管细胞癌标记物[如细胞角 蛋白(cytokeratin,CK)CK7/CK19、黏蛋白-1 等]表达 呈强阳性,表达的细胞主要呈弥漫性分布;③如果肿瘤 组织中包含独立分开的肝细胞癌和肝内胆管细胞癌成 分,无论这些成分之间是否存在过渡区,或组织显示肿 瘤细胞不同时表达肝细胞癌和胆管细胞癌标记物,均 不可被诊断为 DPHCC。由两名病理科副主任以上医 师审阅切片并达成一致。

#### 4.MRI 检查方法

采用 Philips Ingenia 3.0T CX 磁共振扫描仪及 16 通道相控阵体线圈。常规序列:①同相位和反相位 T<sub>1</sub>WI 序列: TR 256 ms, TE 4.0 ms, 层厚 5 mm, 层间 距1 mm,矩阵 260×160,视野(FOV)350 mm× 350 mm;②横轴面 T<sub>2</sub>WI 抑脂序列: TR 2000 ms, TE 95 ms,层厚 5 mm,层间距 1 mm,矩阵 260×160,FOV 350 mm×350 mm;③扩散加权成像(DWI)序列:TR 5000 ms, TE 60 ms, b 值为 0,800 s/mm<sup>2</sup>, 矩阵 132× 165,以b值=800 s/mm<sup>2</sup> 的图像重建表观扩散系数 (ADC)图。采用 T<sub>1</sub> 高分辨力各向同性容积激发序 列,分别于注射对比剂后 20~25 s、60 s、180 s 和 20 min采集动脉期、门静脉期、移行期及肝胆期图像。 对比剂采用钆塞酸二钠,剂量 0.025 mmol/kg 体质量, 以 1.0 mL/s 的流率经外周静脉注射。扫描参数: TR 3.1 ms, TE 1.15 ms, 层厚 5 mm, 激励次数 1, 矩阵  $275 \times 238$ , FOV 415 mm  $\times 365$  mm.

5.图像分析

图像由两名影像诊断副主任医师独立分析,当有 分歧时,一起讨论并达成共识。定性征象:①包膜:肿 瘤边缘在门脉期或移行期呈环形强化或无强化结构; ②肿瘤边缘:在移行期或肝胆期的轴位及冠状位分析, 分为规则(肿瘤呈圆形、类圆形或边缘光滑的局部突 起)和不规则(肿瘤边缘不光滑,呈浸润型或多结节融 合型);③动脉期环形强化<sup>[5]</sup>:肿瘤在动脉期表现为边 缘环状强化;④瘤内血管:动脉期肿瘤内部见强化的细 小血管;⑤动脉期瘤周强化:肿瘤边缘正常肝实质中不 同形状的异常强化区域,门静脉期廓清为等信号;⑥ DWI 靶环征:DWI 图像上表现为边缘高信号、中心低 信号或中央高、周围低信号;⑦肝胆期瘤周低信号<sup>[6]</sup>: 肿瘤周围不规则低信号(低于正常肝实质)区域。

定量数据由两位高年资住院医师测量增强前后各 期同层面病灶与正常肝脏的信号强度(signal intensity,SI),病灶感兴趣区(region of interest,ROI)尽量包 含病灶整个区域、避开出血坏死区,肝脏ROI尽量避 开大血管及胆管,计算病灶与肝脏相对信号强度比 (the relative intensity ratio, RIR)<sup>[7]</sup>,采用的公式为 RIR=SI<sub>病灶</sub>/SI<sub>肝脏</sub>,取两组数据的平均值。

6.统计学分析

采用 SPSS 22.0 及 R 软件进行统计学分析。符合 正态分布的参数采用  $\overline{x} \pm s$  表示,非正态分布的连续 变量采用 M(Q1,Q3)表示,分类参数采用例数(%)表 示。采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验分 析连续变量,采用卡方检验或 Fisher 精确检验分析分 类变量。采用 Kappa 系数一致性检验和组内相关系 数(intraclass correlation efficient, ICC)分析每个变量 的观察者间一致性,根据 ICC 结果分为:<0.4 为可靠 性低,0.4~<0.75 为可靠性中等,0.75~0.9 为可靠性 高,>0.9 为可靠性极高。采用 Logistic 回归分析 DPHCC 的危险因素。基于多因素结果应用 R 软件构 建预测模型并绘制列线图,内部验证使用 bootstrap 法对本组数据进行 500 次重复抽样,计算一致性指数 (C-index) 及列线图曲线下面积(area under curve, AUC)验证模型区分度。采用 Hosmer-Lemeshow 检 验检测校正曲线拟合度。利用多因素 Logistic 回归中 各变量的权重计算风险指数,识别高风险人群。采用 约登指数确定模型的最佳截断值将患者分为高、低风

险亚组。患者术后无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)采用 Kaplan-Meier 法绘制及 Log-rank 检验比较。以P < 0.05为差异有统计学意义。

#### 结 果

1.临床、病理及影像学征象分析

DPHCC 组(图 1) 肿瘤边缘不规则、动脉期环形强 化及 DWI 靶环征的比例明显高于非 DPHCC 组(图 2), DPHCC 组肝胆期 RIR 值显著低于非 DPHCC 组,差异均有统计学意义(P < 0.05),余各参数间差异 均无统计学意义(P > 0.05,表 1)。一致性分析结果显 示:肝胆期 RIR 的 ICC 为 0.912(P < 0.001),其余各参 数的 ICC 及 Kappa 值均>0.75。

2.预测 DPHCC 独立危险因素的确定

多因素 Logistic 分析结果显示肿瘤边缘不规则 (OR=2.745,95%CI:1.259~5.985)、动脉期环形强化 (OR=3.665,95%CI:1.429~9.396)及肝胆期 RIR 较 低(OR=0.037,95%CI:0.002~0.653)为预测 DPH-CC 的独立危险因素(P<0.05,表 2)。

3.列线图的构建与验证

使用多因素 Logistic 回归模型的系数建立可计算 DPHCC 发生概率的列线图(图 3),该模型的 C-index



图 1 男,72岁,肝右后叶 DPHCC。a)病灶 T<sub>2</sub>WI 信号不均匀(箭);b)动脉期呈边缘环形强化(箭);c) 门静脉 期病灶周围廓清(箭);d) 肝胆期呈明显低信号,并可见病灶边缘不规则(箭);e) DWI 呈靶征表现(箭);f) 肿 瘤细胞呈梁索状于纤维间质中穿插生长(HE,×20),CK19及 CK7 弥漫分布。 图 2 女,70岁,肝左外叶 非 DPHCC。a)病灶 T<sub>2</sub>WI 信号均匀(箭);b)动脉期呈均匀明显强化(箭);c) 门静脉期病灶廓清(箭);d) 肝胆 期呈低信号,病灶边缘规则(箭);e) DWI 呈均匀高信号(箭);f) 肿瘤细胞呈细梁状或假腺样排列(HE,×20)。

表1 两组患者间临床、影像及病理特征比较

	DPHCC 组	非 DPHCC 组	$t/\chi^2/$	P 值
	(n=80)	(n=80)	<u>Z值</u>	0.000
甲胎蛋白/1例(½)	(1(70.9))	(7(0), 0)	1.406	0.236
<400  ng/mL	61(76.2)	67(83.8)		
$\neq 400 \text{ ng/mL}$	19(23.8)	13(16.2)	0.505	0.001
开吊凝血酶原/例(%)	25(22.2)		0.735	0.391
<40  mAU/mL	27(33.8)	22(27.5)		
$\geq 40 \text{ mAU/mL}$	53(66.2)	58(72.5)		
糖类抗原 19-9/例(%)			0.229	0.633
<40 U/mL	69(86.3)	71(88.8)		
≥40 U/mL	11(13.7)	9(11.2)		
肿瘤长径/例(%)			0.102	0.750
<3 cm	44(55.0)	46(57.5)		
≥3 cm	36(45.0)	34(42.5)		
肿瘤边缘/例(%)			11.161	0.001
规则	48(60.0)	67(83.3)		
不规则	32(40.0)	13(16.7)		
动脉期环形强化/例(%)			11.583	0.001
无	56(70.0)	73(91.3)		
有	24(30.0)	7(8.7)		
瘤内血管/例(%)			0.034	0.854
无	61(76.3)	60(75.0)		
有	19(23.7)	20(25.0)		
动脉期瘤周强化/例(%)			2.244	0.134
无	48(60.0)	57(71.3)		
有	32(40.0)	23(28,7)		
肿瘤白膜/例(%)			0.025	0.873
开, a C / (1 ( ) ( ) )	35(43.8)	34(42.5)	0.010	0.010
有	45(56.2)	46(57.5)		
DWI 齨环征/例(%)	10(00.2)	10(01.0)	7 656	0.001
F.	57(71.3)	71(88.8)	1.000	0.001
右	22(28.7)	0(11.2)		
· 肝	23(20.1)	5(11.2)	0.417	0.510
开展的面内的1700	46(57.5)	50(62.5)	0.417	0.019
二 左	40(37.3) 24(42.5)	30(02.3) 20(27 E)		
伯 亚扫 DID	34(42.3)	50(57.5)	-0.804	0.021
十日 KIK さい m DID	0.77(0.09, 0.80)	0.78(0.09, 0.89)	-0.894	0.931
列脉期 KIK	.39(1.11,1.61)	1.39(1.14,1.71)	-1.024	0.458
门静脉期 KIK	0.79(0.69, 0.94)	0.79(0.71, 0.97)	-0.602	0.078
移行期 KIK	0.71(0.61,0.84)	0.74(0.63,0.86)	-0.737	0.156
肝胆期 RIR	$0.48 \pm 0.88$	$0.55 \pm 0.15$	2.118	0.036
Edmondson-Steiner 分级/例(%)	40/4>		0.196	0.784
	13(16.3)	11(13.8)		
Ш/IV	67(83.7)	69(86.2)		
微血管侵犯/例(%)			3.711	0.156
无	49(61.3)	50(62.5)		
有	31(38.7)	30(37.5)		

注:DWI 为扩散加权成像;RIR 为相对信号强度比。

表 2 预测 DPHCC 发生的多因素 Logistic 回归分析结果及风险指数

特征	β值	OR 值	95 % CI	P 值	评分
肿瘤边缘(不规则)	1.010	2.745	1.259~5.985	0.017	10.10*(0/1:肿瘤边缘规则=0,肿瘤边缘不 规则=1)
动脉期环形强化(有)	1.299	3.665	1.429~9.396	0.038	12.99 <sup>*</sup> (0/1: 无动脉期环形强化=0, 动脉期 环形强化=1)
肝胆期 RIR	-3.298	0.037	0.002~0.653	0.012	-32.98×肝胆期 RIR
基于 Youden 指数的风险					
高风险					>5.9
低风险					$\leq 5.9$

为 0.723, 内部验证 C-index 为 0.756, AUC 为 0.723 (95% CI:0.646~0.790), 说明模型具有良好的区分 度。Hosmer-Lemeshow 检验显示校正曲线拟合度良 好(P>0.05), 预测曲线与理想预测曲线具有高度一

4.预测 DPHCC 发生的风险指数 依据多因素 Logistic 回归分析结果,给三个变量 赋予不同的权重,通过计算每位患者的总评分,构建了



Chen 等<sup>[10]</sup>研究发现不规则 的肿瘤边缘和"靶样外观"与 CK19阳性表达密切相关,由于表 达祖细胞表型的HCC更具侵袭 性的生长方式,往往导致肿瘤细胞 浸润周围肝实质,引起肿瘤包膜破 裂,表现出不规则的边缘。Choi 等<sup>[11]</sup>认为在CK19阳性HCC中, 肿瘤形态常表现为浸润型、块状生 长型或多灶性结节融合型,本研究 中DPHCC 组肿瘤边缘不规则比

一个风险指数来识别 DPHCC 的发生风险。基于 Youden 指数将患者分为高风险组(评分>5.9)和低风 险组(评分≪5.9),当评分=5.9时,预测 DPHCC 敏感 度为 53.75%(42.2~65.0%),特异度为 82.50% (72.4~90.1%),见表 2。

5.患者预后分析

高风险组患者中位 RFS 显著低于低风险组患者 RFS,分别为12个月(95%CI:4.273~20.267)及42个 月(95%CI:28.645~55.755, P=0.001),这与组织学 DPHCC 组及非 DPHCC 组结果一致,两组 RFS 分别 为25个月(95%CI:14.158~35.842)及48个月(95% CI:23.619~72.741, P=0.005),见图 5~6。

#### 讨论

世界卫生组织关于 DPHCC 的报道很少<sup>[8]</sup>。 DPHCC 与混合型肝癌在病理诊断上有明显区别,其 发病率低于混合型肝癌<sup>[2]</sup>。CK7及CK19是胆管分化 的细胞角蛋白标记物,表达胆管细胞表型的 HCC 具 有高度侵袭性。CK19 亦是肝癌祖细胞表型的标志 物,研究<sup>[9]</sup>表明表达肝癌祖细胞表型的 HCC 术后更 常见复发及转移。 例明显高于非 DPHCC 组,这种表现预示着 DPHCC 侵袭性较高。

动脉期环形强化在肝脏影像报告与数据系统被归为"靶样外观"<sup>[12]</sup>,是 LR-M 分类的评判标准之一,该 表现的病灶被诊断恶性但非 HCC 的特异性表现,在 胆管细胞癌及转移瘤中更多见。其形成的病理机制可 能为肿瘤外周细胞过度增生,内部为增多的纤维基质 及坏死、并呈现较低的微血管密度。Rhee 等<sup>[13]</sup>比较 了有、无动脉期环形强化的 HCC,发现有动脉期环形 强化的 HCC 在祖细胞标记物(CK19、上皮细胞粘附 分子)、MVI 侵犯及肿瘤缺氧标记物(碳酸酐酶 IX)中 阳性比例更高,而这些均提示动脉期环形强化的 HCC 预后较差。

DPHCC中CK19表达呈强阳性,有文献报道<sup>[11]</sup> CK19阳性HCC在肝胆期RIR值显著降低,本研究 DPHCC组肝胆期RIR值显著低于非DPHCC组,与 文献报道相符。Kitao等<sup>[14]</sup>研究发现肝胆期RIR值 与HCC组织学分级呈负相关,可能与有机阴离子转 运蛋白表达在HCC演化中逐渐减少有关。Rhee 等<sup>[15]</sup>认为,有机阴离子转运蛋白的高表达会导致CT-NNB1这种变异基因在HCC中激活突变,而CT-



图 5 组织学 DPHCC 及非 DPHCC 组患者 RFS 的 Kaplan-Meier 曲线。 RFS 的 Kaplan-Meier 曲线。

图 6 模型预测的高低风险组患者

NNB1在CK19阳性HCC中的激活突变很少见。因 此,DPHCC在肝胆期可以表现出较低的信号强度,这 与临床预后差直接相关。

MVI 和祖细胞标记物作为 HCC 更具侵袭性病理 指标,都与 HCC 预后不良相关, MVI 目前研究较多, MVI 阳性 HCC 预测指标主要包括肿瘤体积较大、肿 瘤边缘不规则、动脉期瘤周强化及肝胆期瘤周低信 号<sup>[16,17]</sup>。而 DPHCC 研究相对较少,本研究中肿瘤边 缘不规则也是预测 MVI 阳性的常见指标之一,但动脉 期环形强化在 MVI 阳性的预测中较少出现,也可能是 两者不同之处。

本研究构建的术前诊断 DPHCC 列线图预测模 型,模型和内部验证C指数均高于0.700,说明模型具 有良好的预测效能。模型预测的高风险组 DPHCC 中 位 RFS 较低风险组显著缩短,与组织学证实 DPHCC 组及非 DPHCC 组结果一致。

本研究存在一定的局限性,回顾性分析不可避免 的存在偏倚,且本研究样本量偏小,模型的推广受到研 究人群规模的限制,下一步应扩大样本量并联合多中 心进行外部验证。

综述所述,肿瘤边缘不规则、动脉期环形强化及肝 胆期 RIR 为预测 DPHCC 的独立危险因素,据此构建 直观简便的列线图具有较好的预测价值,运用该模型 可能有助于术前诊断 DPHCC 及评估术后无复发生存 率,为临床医师完善个体化诊疗方案提供理论依据并 改善患者预后。

#### 参考文献:

- [1] Huang X, Long L, Wei J, et al. Radiomics for diagnosis of dualphenotype hepatocellular carcinoma using Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and patient prognosis [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019,145(12):2995-3003.
- [2] Zhang J, Qi YP, Ma N, et al. Overexpression of epcam and CD133 correlates with poor prognosis in dual-phenotype hepatocellular carcinoma[J].J Cancer, 2020, 11(11): 3400-3406.
- [3] Wang Y, Wang X, Huang X, et al. Integrated genomic and transcriptomic analysis reveals key genes for predicting dual-phenotype hepatocellular carcinoma prognosis[J]. J Cancer, 2021, 12 (10):2993-3010.
- [4] 瞿琦,张涛,张学琴,等.基于钆塞酸二钠增强 MRI 列线图预测 MVI 阴性肝细胞癌术后复发[J].放射学实践,2024,39(5):591-597.
- [5] Fowler KJ, Burgoyne A, Fraum TJ, et al. Pathologic, molecular, and prognostic radiologic features of hepatocellular carcinoma[J].

Radiographics, 2021, 41(6); 1611-1631.

- Tang M, Zhou Q, Huang M, et al. Nomogram development and [6] validation to predict hepatocellular carcinoma tumor behavior by preoperative gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. Eur Radiol, 2021, 31(11):8615-8627.
- [7] Aoki T, Nishida N, Ueshima K, et al. Higher enhancement intrahepatic nodules on the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a poor responsive marker of anti-PD-1/PD-L1 monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2021, 10(6): 615-628.
- [8] Chen Y, Chen J, Zhang Y, et al. Preoperative prediction of cytokeratin 19 expression for hepatocellular carcinoma with deep learning radiomics based on gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging[J].J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8:795-808.
- [9] 刘子蔚,杨少民,张榕,等.钆塞酸二钠增强多模态 MRI 联合临床 特征同时预测肝细胞癌 CK19 表达及微血管侵犯的价值[1].放射 学实践,2024,39(5):598-604.
- [10] Chen J, Wu Z, Xia C, et al. Noninvasiva prediction of HCC with progenitor phenotype based on gadoxetic acid-enhanced MRI[J]. Eur Radiol, 2020, 30(2): 1232-1242.
- [11] Choi SY, Kim SH, Park CK, et al. Imaging features of gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for identifying cytokeratin 19-positive hepatocellular carcinoma. A retrospective observational study[J].Radiology,2018,286(3):897-908.
- [12] 汪禾青,曾蒙苏,杨春,等.基于肝脏影像报告与数据系统的 MRI 评估肝细胞癌中细胞角蛋白 19 表达的研究[J].中华肝胆外科杂 志,2020,26(12):897-900.
- [13] Rhee H, An C, Kim HY, et al. Hepatocellular carcinoma with irregular rim-like arterial phase hyperenhancement: more aggressive pathologic features[J].Liver Cancer, 2019, 8(1):24-40.
- [14] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis; correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging  $\lceil J \rceil$ . Eur Radiol, 2011, 21(10): 2056-2066.
- [15] Rhee H, Kim H, Park YN. Clinico-radio-pathological and molecular features of hepatocellular carcinomas with keratin 19 expression[J].Liver Cancer, 2020, 9(6), 663-681.
- [16] Wang F, Yan CY, Qin Y, et al. Multiple machine-learning fusion model based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and aminotransferase-to-platelet ratio and gamma-glutamyl transferase-to-platelet ratio to predict microvascular invasion in solitary hepatocellular carcinoma: A multicenter study [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2024,11:427-442.
- [17] 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. (收稿日期:2024-01-10 修回日期:2024-06-02)