

64例混合型肝癌的MRI成像特征分析

MRI Features of Combined Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma: 64 Cases Report // WU Yue¹, ZHUANG Hao¹, WANG Yi¹, WANG Rui², LI Jing¹

吴越¹, 庄昊¹, 王艺¹, 王睿², 李靖¹

(1. 郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450008;

2. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052)

摘要: [目的] 探讨混合型肝癌(combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, cHCC-CC)的MRI表现特点, 进一步提高对该恶性肿瘤的术前认知。[方法] 回顾性分析河南省肿瘤医院2012年11月至2020年12月经手术病理证实的64例混合型肝癌的临床和MRI资料, 所有患者均在术前接受上腹部MRI平扫和动态增强扫描, 由2名阅片者独立观察肿瘤的影像学特征, 采用独立样本 t 检验比较肿瘤和肝实质的ADC值。结合术后病理结果分析混合型肝癌的MRI特征性征象。[结果] ①平扫表现: 22例(34.4%)表现为均匀T1WI稍低、T2WI稍高信号, 42例(65.6%)表现为信号不均匀, 17例合并中心囊变坏死区, DWI上肿瘤均呈均匀或不均匀的中等高信号, ADC值显著低于肝实质($t=10.33, P<0.001$)。②动态增强表现: 40例(62.5%)表现为动脉期边缘环形强化, 门脉期和延迟期强化逐渐减退, 伴或不伴中心延迟强化(I型强化), 时间—信号曲线为流出或平台型; 15例(23.4%)表现为动脉期明显均匀强化, 静脉期及延迟期迅速撤退(II型强化), 时间—信号曲线为流出型; 9例(14.1%)表现为轻度不均匀强化, 类似转移瘤, 时间—信号曲线为流入型。MRI图像中发现有28例假包膜, 与术后病理结果一致。[结论] 混合型肝癌的主要MRI表现为平扫信号不均匀, 动脉期边缘环形强化, 延迟期强化减退, 结合假包膜的特殊征象及子灶、血管癌栓等伴随征象, 有助于实现混合型肝癌的早期确诊。

关键词: 肝肿瘤; 混合型肝癌; 肝细胞癌; 胆管细胞癌; 磁共振成像

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2021)10-0881-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.10.B015

混合型肝癌(combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, cHCC-CC)是罕见的原发性恶性肿瘤, 仅占肝脏恶性肿瘤的0.4%~14.3%^[1]。世界卫生组织(WHO)将其定义为肝脏单个肿瘤内部同时存在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和胆管细胞癌(cholangiocarcinoma, CC)两种组织细胞成分^[2]。混合型肝癌患者的临床表现和影像学特征与HCC和CC存在不同程度的重叠, 故术前诊断常较困难, 容易漏诊, 预后较单纯HCC和CC更差^[1,3], 因此, 熟知混合型肝癌的影像学征象是提高诊断和鉴别诊断的重要环节。目前关于混合型肝癌的影像学文献多为少数病例的报道^[2,4-7], 其影像学征象有待于进一步挖掘、总结。全文回顾性分析64例手术病理证实的混合型肝癌患者的临床和MRI资料, 重点分析MRI影像学表现, 并探究MRI对该病的诊断价值, 为临床混合型肝癌患者的早期诊断和个体化治疗提供依据。

通信作者: 李靖, 副主任医师, 博士; 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院)放射科, 河南省郑州市金水区东明路127号(450008); E-mail: 1582434669@qq.com

收稿日期: 2021-06-15; **修回日期:** 2021-10-06

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集郑州大学附属肿瘤医院2012年11月至2020年12月64例混合型肝癌患者的临床和术前MRI资料, 所有诊断均经手术病理证实。其中男性51例, 女性13例; 年龄32~75岁, 平均年龄(56.6±9.8)岁。其中48例患者上腹部胀痛不适, 4例乏力伴体重下降, 4例无明显临床症状并于体检时偶然发现, 34例伴有乙型病毒性肝炎病史, 30例合并肝硬化, 37例血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)升高。

纳入标准: 顺利完成MRI扫描, 图像质量清晰, 符合诊断及后处理标准; 患者MRI扫描前未接受任何治疗。**排除标准:** 图像质量较差, 无法满足阅片和后处理要求; 病理诊断不明确或者有争议。

1.2 MRI检查方法

所有患者术前均行MRI检查, 采用SIMENS Healthineers Skyra 3.0T MR扫描仪(Erlangen, Germany), 8通道腹部线圈, 扫描前禁食、禁水8h。采用

仰卧位,足先进。主要序列包括:①屏气:3D容积内插体部扫描同反相位 T1WI 序列(T1_vibe_opp-in), TR=4.3 ms, TE1=1.2 ms, TE2=2.74 ms, 反转角 9°, 层厚 2.5 mm, 层间距离 0.5 mm, 像素体积=1.3 mm×1.3 mm×2.5 mm, 图像视野(FOV)=40 cm×40 cm。②呼吸门控快速自旋回波轴位 T2WI 脂肪抑制序列(turo spin echo, TSE): TR=7 000.0 ms, TE=87.0 ms, 层厚 5.5 mm, 层间距离 0.5 mm, 反转角 35°, 像素体积=1.0 mm×1.0 mm×5.5 mm, FOV=40 cm×40 cm。③逐层匀场技术(b value of integrated slice-by-slice shimming, ishim)轴位 DWI 序列:b=0, 700 s/mm², TR=1 800 ms, TE=49 ms, 层厚 4 mm, 层间距离 0.4 mm, 像素体积=2.7 mm×2.7 mm×2.7 mm, FOV=38 cm×38 cm, 连接(concatenations)=3。④动态增强采用容积内插体部扫描序列:常规患者屏气配合采用 Twist-VIBE, TR=3.91 ms, TE1=1.25 ms, TE2=2.48 ms, 反转角 10°, 层厚 3 mm, 像素体积=1.3 mm×1.3 mm×2.5 mm, FOV=38 cm×38 cm; 如患者屏气配合不佳, 则采用 Radial VIBE, TR=4.74 ms, TE=1.74 ms, 反转角 10°, 层厚 3 mm, 层间距离 0.3 mm, 像素体积=1.5 mm×1.5 mm×3.0 mm, FOV=38 cm×38 cm。采用高压注射器经肘静脉以 2.5 mL/s 流率, 以 0.1 mmol/kg 注射对比剂 Gd-DTPA(马根维显, 德国拜尔公司, 规格 469.01 mg/mL×15 mL), 之后以同样流率注射生理盐水 20 mL 完成动态增强扫描, Twist-VIBE 共采集 6 个动脉期、3 个门脉期和 3 个延迟期。Radial VIBE 共采集 50 个期相。

1.3 MRI 图像分析及后处理

图像分析及肿瘤相关评估由 2 名有 5 年以上工作经验的主治医师共同完成。肿瘤一般影像学表现包括:部位、形态(巨块型、结节型和结节融合型)、大小(最大径)、边界(清楚或不清楚)等。重点观察征象包括:①假包膜:在 MRI 表现为 T1WI 等、T2WI 低信号, 并延迟强化。观察有无假包膜及其边缘是否完整; 与病理结果比较, 计算 MRI 假包膜显示率。②MRI 平扫信号: 与正常肝实质对比, 在 T1WI、T2WI 和 DWI 上分别呈现低、等、高信号, 观察肿瘤实性部分的信号强度, 测量肿瘤实性部分的 ADC 值并与肝实质对比。③MRI 增强表现: 在动态增强序列上观察肿瘤强化方式, 包括各期与正常肝实质相比的强化程度高低、强化均匀或不均匀等表现。④伴随征象: 包括血管癌栓、子灶、淋巴结肿大、肝硬化背景、胆管

扩张情况及腹水等。

在自动生成的 ADC 图上, 沿着肿瘤实性部分最大中心层面放置圆形感兴趣区(ROI), 注意避开明显的囊变坏死区和血管部分。动态增强序列数据传至西门子 MMWP 和 Sygo.via 后处理工作站, 采用 Tissue 4D 软件包进行处理, 在病变中心层面的实性部位勾画 ROI, 尽量避开边缘位置, 并避开内部囊变、出血或钙化区; 另外, 在同一层面的肝实质区勾画相同或相近面积的 ROI, 并避开血管结构, 获得两者时间—信号曲线并进行对比。为避免误差, 本研究中所有 ROI 范围为 80~120 mm², 比较肿瘤与肝实质增强各期强化程度和时间—信号曲线类型的差异。

所有病例图像分析和 ADC 值测量分别由 2 名医师独立完成, 主观特征分析以两者共同认定为标准。如评估结果不一致, 则由另一名拥有 10 年以上工作经验的副主任医师进一步确定。采用组内相关一致性(intraclass correlation coefficient, ICC)值验证 2 名医师 ADC 值测量的一致性, 若一致性好, 则取阅片者测量值的平均值进行后续统计学分析。

1.4 病理组织学检查

依据 WHO 病理诊断标准^[1], 所有混合型肝癌患者均由病理组织学检查证实, 由 2 名病理医师进行镜下评估, 64 例病例均为手术标本, 病理表现为混合型肝细胞癌, 均包括肝细胞癌成分和胆管细胞癌成分, 两者相互融合, 也可两种成分独立存在。在肝细胞癌成分中, 肿瘤细胞排列成条索样、小梁状、实性结构, 细胞小, 核圆形, 深染, 胞浆少, 有些胞质透明, 同时标记免疫组化支持区域为肝细胞癌。部分区域肿瘤细胞呈腺管状, 高、中、低分化均可见, 细胞核浆比增大, 核深染, 胞浆丰富, 免疫组化支持胆管细胞癌。

1.5 统计学处理

采用 MedCalc 9.2 和 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。采用 Kolomogorov-Smirnov 检验评估 ADC 值是否符合正态分布, 符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布以中位数(上、下四分位数)[M(Q1, Q3)]表示。定性资料以例数(率)表示。采用组内相关系数值和 Bland-Altman 散点图评价 2 名医师测量 ADC 值的一致性: ICC<0.40 为一致性差, 0.41~0.59 为一致性中等, 0.60~0.74 为一致性好, 0.75~1.00 为一致性非常好。采用独立样本 *t* 检验比较肿瘤病灶和肝实质之间的 ADC 值, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

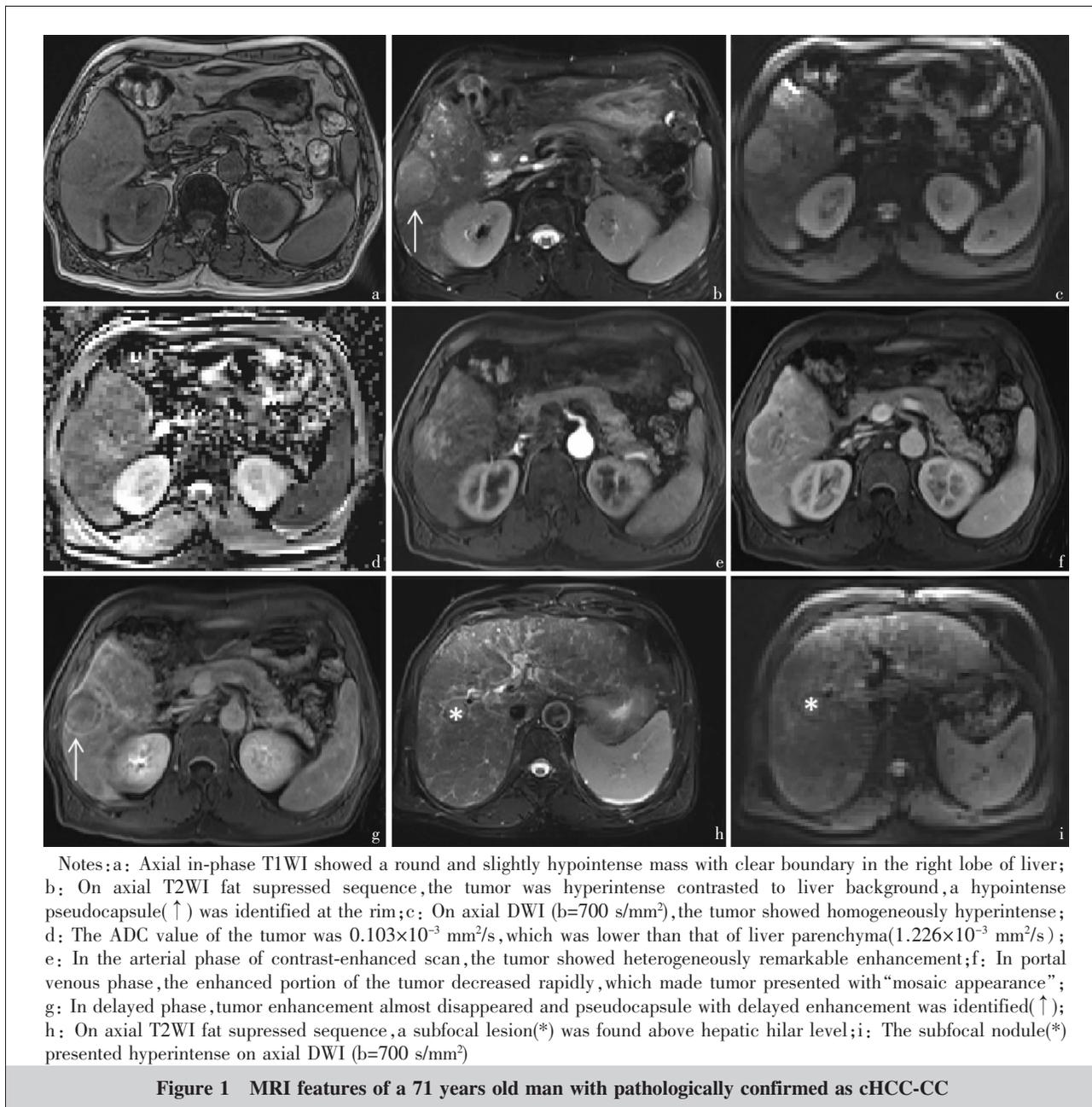
2 结果

2.1 一般临床特征

①病灶位置:肝左叶 19 例,肝右叶 37 例,弥漫性 8 例。②病灶直径:8 例 >10 mm,33 例 <5 mm,23 例在 5~10 mm。③边缘情况:有明确边缘的 54 例,边缘模糊的 10 例。④淋巴结和胆管情况:有淋巴结肿大的 22 例,30 例伴有肝硬化,8 例胆管扩张,9 例腹腔积液。⑤MRI 诊断:HCC 35 例,CC 24 例,转移瘤 5 例。

2.2 MRI 表现

①平扫:大部分病灶信号不均匀(Figure 1a,1b),DWI 上肿瘤呈均匀或不均匀的中等高信号,高于肝实质(Figure 1c),对应的 ADC 图上信号减低(Figure 1d)。②增强表现:根据病灶强化程度分为三种强化类型^[8]:I 型强化表现为动脉期边缘环形强化,延迟期强化减退,伴(I a 型)或不伴(I b 型)中心延迟强化(Figure 1e~1g);II 型强化表现为:动脉期均匀强化,延迟期减退,中心延迟强化;III 型强化表现为:轻度至中度不均匀强化伴中心大片状囊变坏死。共 40 例表



Notes: a: Axial in-phase T1WI showed a round and slightly hypointense mass with clear boundary in the right lobe of liver; b: On axial T2WI fat suppressed sequence, the tumor was hyperintense contrasted to liver background, a hypointense pseudocapsule(\uparrow) was identified at the rim; c: On axial DWI ($b=700$ s/mm²), the tumor showed homogeneously hyperintense; d: The ADC value of the tumor was 0.103×10^{-3} mm²/s, which was lower than that of liver parenchyma (1.226×10^{-3} mm²/s); e: In the arterial phase of contrast-enhanced scan, the tumor showed heterogeneously remarkable enhancement; f: In portal venous phase, the enhanced portion of the tumor decreased rapidly, which made tumor presented with "mosaic appearance"; g: In delayed phase, tumor enhancement almost disappeared and pseudocapsule with delayed enhancement was identified(\uparrow); h: On axial T2WI fat suppressed sequence, a subfocal lesion(*) was found above hepatic hilar level; i: The subfocal nodule(*) presented hyperintense on axial DWI ($b=700$ s/mm²)

Figure 1 MRI features of a 71 years old man with pathologically confirmed as chHCC-CC

现为 I 型强化, II 型、III 型强化的病灶占少数, 分别为 15 例和 9 例。③假包膜显示率: 28 例出现假包膜, 与术后病理结果一致, 包膜显示率 100%。假包膜表现为肿瘤边缘环形 T1WI 等、T2WI 低信号影, 增强后延迟强化, 特别是 T2WI 和增强延迟期, 包膜信号强度与肿瘤和肝实质对比更加明显且显示较清楚 (Figure 1b, 1g), 其中 1 例假包膜显示不完整, 局部中断。④子灶: 22 例合并子灶, 其中 17 例为 ≥ 2 个子灶, 表现为肿块周围肝实质内结节, 边界较清楚, 信号强度和强化类型与原发肿瘤接近 (Figure 1h, 1i)。⑤血管癌栓: 13 例出现血管癌栓, 11 例发生在门脉系统, 2 例同时累及门静脉左支和肝左静脉。主要表现为平扫 T2WI 序列血管增粗, 流空信号消失, 增强后不均匀强化。⑥淋巴结肿大: 22 例出现淋巴结肿大, 表现为淋巴结短径 > 10 mm 或融合成团, 淋巴结呈环形和/或不均匀强化。其中 14 例累及局域肝门部淋巴结, 5 例位于肝门和腹膜后, 1 例同时累及肝门、腹膜后和右侧膈脚后间隙, 2 例位于肝门及肝胃间。

2.3 混合型肝癌的 ADC 值分析

混合型肝癌的平均 ADC 值为 $(0.876 \times 10^{-3} \pm 0.353 \times 10^{-3})$ mm²/s, ICC 值为 0.970, 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为 0.942~0.981; 肝实质的平均 ADC 值为 $(1.744 \times 10^{-3} \pm 0.238 \times 10^{-3})$ mm²/s, 2 名医师测量结果的一致性非常好, ICC 值为 0.953 (95% CI: 0.917~0.973)。比较两者的 ADC 值发现, 混合型肝癌的 ADC 值低于肝实质, 差异具有统计学意义 ($t = 10.33, P < 0.001$)。

3 讨论

混合型肝癌最早于 1949 年被报道, 该病预后与治疗方式的选择相关^[9], 早期临床诊断有助于患者最佳治疗方式的选择^[10]。术前病理活检有创、且存在取材偏差, 不适用于所有患者, 联合影像学表现和活检病理有助于提高混合型肝癌术前诊断准确率, 在不适合活检操作的患者中, 影像学检查是协助诊断的重要方法^[11]。MRI 是肝脏肿瘤定性诊断的重要手段, 特别是多期增强扫描技术, 能反映肿瘤血供和强化特点, 在辅助术前诊断和指导治疗决策中发挥着重要作用^[12]。

HCC 和 CC 在病理学形态上截然不同。HCC 癌细胞一般呈实体性排列和索条状分布, 并形成血窦样结构, 动态增强 MRI 上典型表现为动脉期强化并迅速廓清, 呈典型的“快进快出”, 包膜较常见。而 CC 癌细胞往往聚集在周边, 以腺样结构、产生黏液为特征, 肿瘤间质纤维成分较多, 增强 MRI 表现为动脉期部分强化及部分边缘环形强化, 中心纤维成分较多时则出现延迟强化, 或产生黏液而表现为低或无强化。混合型肝癌同时含有 HCC 和 CC 成分, 其影像学表现取决于不同细胞成分的比例和分布, 具有高度空间异质性。目前混合型肝癌影像学表现报道不一致, 部分学者认为混合型肝癌强化方式类似 HCC^[13], 另一部分则认为更接近 CC^[14], 但共同的特征性表现是动脉期环形强化。本研究有相似发现, 即 I 型强化表现 (动脉期环形强化) 的癌细胞数目最多, 可能与混合型肝癌具有恶性生物学行为、生长迅速、侵袭性强、肿瘤细胞和新生血管常位于周边有关。Wang 等^[13]发现混合型肝癌类型与肿瘤大小有关, 直径 < 3 cm 者强化常类似典型的 HCC 或 CC, 直径 3~5 cm 肿瘤强化表现更接近 HCC, 而 > 5 cm 者往往呈混合表现。本研究中 I b 型强化方式较 I a 型更常见, 表现为动脉期环形强化并减退, 无延迟强化, 更接近 CC 强化表现。肿瘤强化特点和大小的关系目前尚无定论, 仍需进一步探讨。综上, 混合型肝癌强化表现的多样性与肿瘤异质性、优势癌细胞的占比和分布, 以及研究队列的样本量有关。

假包膜是 HCC 的典型表现, 本组中 28 例 (43.8%) 存在包膜, 阳性率略高于之前的报道^[4-7, 9-14], 可能与研究队列中肿瘤大多数以 HCC 成分为主有关。本组中肿瘤平均直径略高于之前报道^[4-7, 9-13], 可能与队列中直径 > 10 cm 病例 (8/64, 12.5%) 较多有关。研究显示 HCC 为主的患者常合并肝硬化, 本组中 30 例患者 (46.9%) 存在肝硬化, 而病理分析显示 35 例表现以 HCC 为主, 两者基本一致。淋巴结转移是肝癌的重要转移途径, 研究显示混合型肝癌和 CC 淋巴结转移发生率大致相同, 均高于 HCC^[12-15]。本组中共 22 例 (34.4%) 发生淋巴结转移, 最常见于肝门部淋巴结转移。血管癌栓最常见于门静脉系统, 常发生在以 HCC 为主的肿瘤, 本组中共 13 例 (20.3%) 合并有明确病理诊断的血管癌栓, 均发生在以 HCC 为主的病例, 14 例累及门静脉系统, 与文献报道相符^[4-7, 12-15]。混合型肝癌出现胆管扩张, 提示

为肿瘤直接侵犯或继发于肿瘤压迫^[12-15],常见于以CC为主型的混合型肝癌,本组仅8例(12.5%)出现肝内胆管扩张,术后病理证实为肿瘤侵犯或压迫后的继发改变。

MRI是诊断肝癌的重要影像学检查方法,动态增强MRI能显示肿瘤血管和血供,为肿瘤定性诊断提供重要信息^[7-8,12-14]。本研究采用MRI定量动态增强新技术,如容积内插体部序列的Twist-VIBE和Radial VIBE,能提供最高达数10个增强扫描期相,特别是提供多个动脉期,能更加准确捕捉肿瘤强化峰值,全面反映肿瘤血供特点。此外,基于动态增强扫描序列和后处理工作站,MRI能提供时间-信号曲线,实现肿瘤强化特点的可视化输出,与肝实质背景对比,显得更加直观、一目了然,可作为常规MRI序列的有力补充。MRI还能提供定量功能序列,如DWI作为分子影像方法^[16],能够反映水分子扩散状态,从而在一定程度上反映组织的病理生理改变,其重要参数ADC值可用于定量分析。混合型肝癌细胞排列紧密,细胞外间隙小,水分子常为扩散受限,故DWI上呈高信号,ADC值减低^[12]。假包膜常见于以HCC为主型的混合型肝癌,病理上由肿瘤周围纤维组织和受压肝细胞组成^[1,3],因此,增强MRI上假包膜强化应低于肿瘤。本组发现1例假包膜不完整,可能是肿瘤较大(直径为9.4 cm)且侵袭性生长,周围脉管侵犯阳性所致;而MRI因其多序列、多参数和多方位的成像特点,为阅片者提供更多信息,对假包膜的显示率与病理完全一致,具有较高的诊断价值。此外,MRI还能清楚显示合并的子灶和血管内癌栓及其范围。

参考文献:

- [1] Ramai D, Ofosu A, Lai JK, et al. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma: a population-based retrospective study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(9): 1496-1501.
- [2] Ye J, Xie X, Lin Y, et al. Imaging features of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma on contrast-enhanced ultrasound: correlation with clinicopathological findings [J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(3): 237-243.
- [3] Wakizaka K, Yokoo H, Kamiyama T, et al. Clinical and pathological features of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma compared with other liver cancers [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(6): 1074-1080.
- [4] 李英丽, 吴秀蓉. 混合型肝癌的CT和MRI表现[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(8): 701-704.
Li YL, Wu XR. CT and MRI findings of combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2012, 46(8): 701-704.

- [5] 刘英娜. 混合型肝癌的CT及MRI影像学表现分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 8(2): 88-91.
Liu YN. CT and MRI findings of mixed hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of CT and MRI*, 2020, 8(2): 88-91.
- [6] 肖金海, 郑屹峰, 沈小勇, 等. 多层螺旋CT和MRI在混合型肝癌临床诊断中的应用分析[J]. *医学影像学杂志*, 2015, 25(8): 1479-1481.
Xiao JH, Zhen YF, Shen XY, et al. Application of multi-slice spiral CT and MRI in clinical diagnosis of mixed hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Medical Imaging*, 2015, 25(8): 1479-1481.
- [7] 吕国士, 许乙凯. 混合型肝癌的临床特点及CT表现特征[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(3): 399-401.
Lv GS, Xu YK. Clinical and CT features of mixed hepatocellular carcinoma [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2007, 23(3): 399-401.
- [8] Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR imaging—correlation with molecular transporters and histopathologic features [J]. *Radiology*, 2010, 256(3): 817-826.
- [9] Chen TC, Chau GY, Lee RC, et al. Radiological features and outcomes of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing surgical resection [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(1 Pt 1): 125-133.
- [10] 刘东明, 张伟, 周洪渊, 等. 混合型肝癌患者的预后因素分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017, 23(4): 272-274.
Liu DM, Zhang W, Zhou HY, et al. Analysis of prognostic factors in patients with mixed hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery*, 2017, 23(4): 272-274.
- [11] Gigante E, Ronot M, Bertin C, et al. Combining imaging and tumour biopsy improves the diagnosis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma [J]. *Liver Int*, 2019, 39(12): 2386-2396.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[DB/OL]. <https://wenku.so.com/d/ab566fdd492e5460ec76da61f72efaaa>, 2019. National Health Commission of the People's Republic of China, Medical Council. Standard of diagnosis and treatment for primary liver cancer (2019) [DB/OL]. <https://wenku.so.com/d/ab566fdd492e5460ec76da61f72efaaa>, 2019.
- [13] Wang Y, Yang Q, Li S, et al. Imaging features of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma compared with those of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in a Chinese population [J]. *Clin Radiol*, 2019, 74(5): 407.e1-e10.
- [14] Sammon J, Fischer S, Menezes R, et al. MRI features of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma versus mass forming intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1): 8.
- [15] Fowler KJ, Sheybani A, Parker RA 3rd, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: imaging features and diagnostic accuracy of contrast-enhanced CT and MRI [J]. *Am J Roentgenol*, 2013, 201(2): 332-339.
- [16] Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations [J]. *Neoplasia*, 2009, 11(2): 102-125.