

## Hepatoselüler Karsinom Histolojik Alt Tiplerini Öngörmeye Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Yeri

### The Role of Diffusion-Weighted Imaging in Predicting the Histologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma

Emetullah Cindil<sup>1</sup>, Mahi Nur Cerit<sup>1</sup>, Kürşat Dikmen<sup>2</sup> Nurullah Dag<sup>1</sup>, Halit Nahit Şendur<sup>1</sup>, Nil Tokgöz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

**Amaç:** Hepatoselüler karsinom (HSK) histopatolojik derecesini öngörmeye difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin (DAG) tanılabilir performansını değerlendirmek.

**Yöntem:** Histopatolojik olarak HSK tanısı almış 40 hastanın (20 iyi diferansiyel, 13 orta derecede diferansiyel, 7 az veya undiferansiyel) tedavi öncesi tanı amaçlı yapılan DAG görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Lezyonların DAG'den elde olunan görünür difüzyon katsayısı (GDK) değerleri ölçüldü. Histopatolojik alt gruplar arası GDK ölçümlerinin farkları Kruskal-Wallis ve Mann Whitney-U testi ile, parametreler arası korelasyon Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Tanılabilir performans için Receiver operating characteristics curve analizi kullanıldı.

**Bulgular:** Az veya undiferansiyel HSK'ların ortanca GDK değeri ( $0,600 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), orta derecede diferansiyel ( $0,730 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) ve az diferansiyel ( $0,938 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) HSK'lardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0,001$ ). HSK'un histopatolojik derecesi ile GDK arasında güçlü negatif korelasyon saptandı ( $r = 0,796$ ,  $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** GDK, HSK histolojik alt tiplerini öngörmeye noninvaziv bir araç olarak fayda sağlayabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Hepatoselüler karsinom (HSK), Görünür difüzyon katsayısı (GDK), Histopatolojik derece

**Geliş Tarihi:** 05.10.2020

**Kabul Tarihi:** 28.10.2020

#### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) to predict the histopathologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC).

**Methods:** The DWI images of 40 patients (20 well differentiated, 13 moderately differentiated, 7 poorly or undifferentiated) diagnosed histopathologically with HCC before treatment were evaluated retrospectively. Apparent diffusion coefficient (ADC) values obtained from DWI were measured for each lesion. The differences in the ADC values of histopathological subgroups were evaluated using the Kruskal-Wallis test, then the Mann Whitney-U test for pairwise comparison. The correlation between parameters was evaluated using the Spearman correlation test. Receiver operating characteristics curve analysis was used to evaluate the diagnostic performance.

**Results:** The median ADC value of poorly and undifferentiated HCCs ( $0.600 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$ ) was statistically significantly lower than moderately differentiated ( $0.730 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$ ) and well differentiated ( $0.938 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$ ) HCCs ( $p < 0.001$ ). A strong negative-correlation was found between the histopathological grade of HCC and ADC ( $r = 0.796$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** ADC can be useful as a non-invasive diagnostic tool in predicting the histologic subtypes of HCC.

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma (HCC), Apparent diffusion coefficient (ADC), Histopathologic grade

**Received:** 10.05.2020

**Accepted:** 10.28.2020

**ORCID ID:** E.C. 0000-0002-9345-1577, M.N.C. 0000-0003-2878-6052, K.D. 0000-0002-9150-9499, Nu.D. 0000-0002-9342-0244, H.N.S. 0000-0003-1690-2538, N.T.0000-0003-2812-1528

**Yazışma Adresi / Address for Correspondance:** Dr. Emetullah Cindil, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı. Emniyet Mahallesi, Mevlana Bulvarı, No:29, 06560, Yenimahalle, Ankara, Türkiye E-posta: emetiylidirim@yahoo.com

©Telif Hakkı 2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2021.17>

**GİRİŞ**

Hepatoselüler karsinoma (HSK) karaciğerin en sık görülen primer malign tümörü olup yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir (1). Cerrahi eksizyon, lokal ablatif yöntemler, endovasküler tedaviler, bazı olgularda ise transplantasyon tedavi seçenekleri arasında yer alır. Tedavi yöntemleri özellikle son yıllarda belirgin ilerlese de metastaz ve invazyona bağlı yüksek rekürrens oranı nedeniyle prognozu çok iyi değildir. Bunu belirleyen birçok prognostik faktör olmakla birlikte histolojik diferansiyasyon derecesinin tedavi sonrası rekürrens ve sağkalımın en önemli prediktif faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir (2-6). Az veya undiferansiye HSK'nın iyi ve orta derecede farklılaşmış HSK'ya kıyasla daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (3,6). Az differansiye HSK'larda mikrovasküler invazyonun daha sık olmasının erken rekürrens, dolayısıyla daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu ayrıca tedavi sonrası morbidite ve mortalitede artışa neden olduğu gösterilmiştir (7). Bu nedenle tedavi stratejisini belirlerken histolojik diferansiyasyon derecesini noninvaziv radyolojik yöntemlerle belirlemek çok değerli olabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında en sık başvurulan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Literatürde, kontrast tutulum paternleri, T2 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal değişiklikleri ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) kullanılarak MRG ile HSK'nın histolojik derecesini değerlendirmek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. (8-15). Bunların arasında, DAG diferansiyasyon derecesi arttıkça artan hücresel yoğunluk ve buna bağlı intraselüler ve ekstraselüler su hareketindeki kısıtlamaya bağlı değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirmemizi sağladığı için öne çıkmaktadır (8-11,13-16). DAG'den elde edilen görünür difüzyon katsayısı (GDK) haritası, hem nicel hem de nitel olarak tümör tanı ve karakterizasyonunda değerli bilgiler sağlar.

Bu bilgilerden yola çıkarak biz de çalışmamızda HSK'nın histopatolojik derecesi ile DAG'den elde edilen GDK arasındaki korelasyonu ve tümör alt tiplerini ayırmada GDK'nın tanisal performansını değerlendirmeyi amaçladık.

**GEREÇ ve YÖNTEM****Çalışma grubu**

Bu retrospektif çalışma üniversite etik komitesinden onay almış olup yazılı onama retrospektif natür nedeniyle gerek görülmemiştir. Ocak 2013- Ocak 2017 tarihleri arasında çoğunluğu kronik karaciğer parankim hastalığı nedeniyle takip edilen histopatolojik olarak HSK tanısı almış, tedavi öncesi 3T multiparametrik MRG incelemesi yapılmış 46 hasta çalışmaya dahil edildi. 4 hasta lezyon boyutları 1 cm'nin altında olduğu için, 2 hasta ise optimum görüntüleme elde olunamadığından çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak histopatolojik olarak HSK tanısı almış 40 hasta çalışmaya dahil edildi (33 erkek, 7 kadın; yaş ortalaması: 65 yaş  $\pm$  14). Tümörler histopatolojik olarak iyi diferansiye, orta derecede diferansiye, az diferansiye, ve undiferansiye olarak rapor edildi. Eğer lezyonda birden fazla histolojik derece varsa, yüksek olan derece kabul edildi.

**MR görüntüleme**

Karaciğere yönelik multiparametrik görüntüleme 3 Tesla MR (Magnetom Verio, Siemens, Erlangen, Almanya) sisteminde 8 kanallı vücut koili kullanılarak gerçekleştirildi. DAG, single-shot spin ekoplanar görüntüleme sekansı kullanılarak aksiyel planda gerçekleştirildi. Kullanılan parametreler, TR 15000 ms, TE 100 ms, kesit kalınlığı 3 mm, kesitler arası boşluk 1 mm, matris 128x128, NEX 1,0 ve b değerleri 0, 400 ve 800 sn/mm<sup>2</sup> idi.

**GDK ölçümleri**

DAG'lerde cihaz içi yazılımla otomatik olarak oluşturulan GDK haritaları üzerinde 2 radyoloğun ortak konsensüsü ile ölçümler gerçekleştirildi. Kistik, hemorajik, nekrotik alanları dışlamak için konvansiyonel sekanslardan yardım alındı. Her lezyon için en koyu alanlardan 0,2-0,6 cm<sup>2</sup> aralığında ROI'ler kullanılarak 3-5 ölçüm yapıldı ve bu ölçümlerin ortalama değeri not edildi.

**İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. 0,05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Histopatolojik alt gruplar arasındaki karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapıldı.

Daha sonra ikili gruplar arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı, ancak Bonferroni düzeltmesi nedeniyle p değerinin 0,017'den (0,05/3) küçük olması anlamlı kabul edildi.

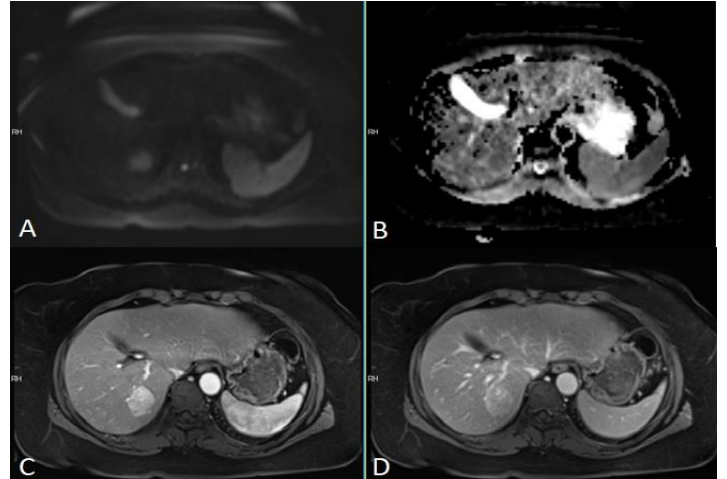
GDK ve histopatolojik alt tipler arası korelasyon ise Spearman korelasyon testi ile yapıldı. Tanisal performansı değerlendirmek için ROC analizi, optimum kesim değerini belirlemek için ise Youden indeksi kullanıldı.

**BULGULAR**

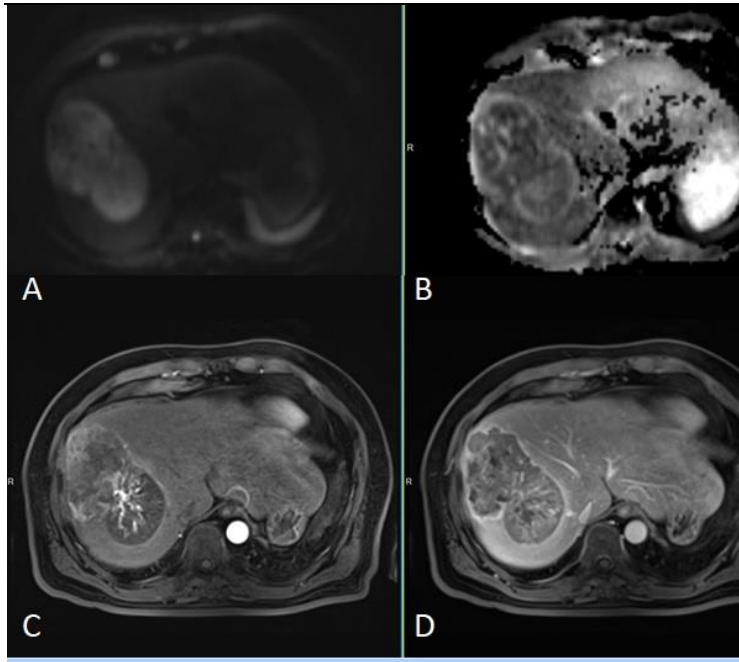
Hastaların 28'inde kronik tip B viral hepatit, 9'unda kronik tip C viral hepatit varken 3 hastanın bilinen enfektif veya non-enfektif kronik karaciğer hastalığı yoktu. 8 olguda birden fazla lezyon varken, 32 olguda lezyon sayısı tekti. Ortalama lezyon boyutu 4,2  $\pm$  1,7 cm (aralık 1,1-9,7 cm) idi. 29 lezyon sağ lob, 11 lezyon ise sol lob yerleşimliydi. Histolojik sınıflamaya göre toplam 40 lezyonun, 20'si iyi derece diferansiye, 13'ü orta derece diferansiye, 7'si ise az veya undiferansiye idi.

**DK ölçümleri**

GDK ortanca değerleri iyi diferansiye lezyonlar için 0,938 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sn, orta derece diferansiye lezyonlar için 0,730 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sn, az veya undiferansiye lezyonlar için 0,600 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sn olup hem Kruskal-Wallis analizinde hem de ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p < 0,001) (Tablo 1, Resim 1, Resim 2.). GDK ve histolojik sınıflar arasında bu bulguları destekler kuvvetli negatif korelasyon (r = -0,796, p < 0,5) mevcuttu.



**Resim 1.** Karaciğer sağ lob segment 6-7 yerleşimli iyi diferansiye hepatoselüler karsinom. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, difüzyon kısıtlaması lehine yüksek b değerlerinde hiperintens (A), görünür difüzyon katsayısı (GDK) haritasında (B) hipointens görünüm mevcut. Ortalama GDK değeri 1,023 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s. Dinamik kontrastlı seride arteriyel fazda (C) yoğun, homojene yakın kontrast tutulumu, denge fazında (D) ise belirgin yıkanma dikkat çekiyor.



**Resim 2.** Kronik karaciğer parankim hastalığı zemininde gelişmiş sağ lob segment 7-8 yerleşimli az diferansiye hepatoselüler karsinom. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye, difüzyon kısıtlaması lehine yüksek b değerlerinde hiperintens (A), görünür difüzyon katsayısı (GDK) haritasında (B) hipointens görünüm mevcut. Ortalama GDK değeri  $0,601 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Dinamik kontrastlı seride arteriyel fazda (C) santral kesimde heterojen kontrastlanma, denge fazında (D) ise tama yakın yıkanma dikkat çekiyor.

**Tablo 1:** Hepatoselüler karsinom histopatolojik alt tiplerinin ortalama ve ortanca görünür difüzyon katsayısı değerleri.

HSK histolojik alt tip (n)	Ortalama değer ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	Standard sapma ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	Ortanca değer ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	Çeyrekler arası aralık ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )	Aralık ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )
İyi diferansiye (20)	0,986	0,221	0,938	0,827-1,057	0,653-1,465
Orta diferansiye (13)	0,748	0,080	0,730	0,700-0,837	0,613-0,880
Az veya undiferansiye (7)	0,571	0,077	0,600	0,525-0,644	0,437-0,658

Tanısal performans değerlendirildiğinde iyi diferansiye tümörleri orta derecede diferansiye ve üstü tümörlerden ayırmada eğri altında kalan alan 0,918 (%95 güven aralığı, 0,832-1,00) bulundu. Kesim değeri  $0,751 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  alındığında duyarlılık 0,91, özgüllük ise 0,81 olarak belirlendi. Orta derecede diferansiye tümörleri az ve undiferansiye tümörlerden ayırmada ise eğri altında kalan alan 0,978 (%95 güven aralığı, 0,923-1,00) idi. Kesim değeri  $0,651 \times 10^{-3}$

$\text{mm}^2/\text{sn}$  alındığında duyarlılık 0,92, özgüllük ise 0,86 olarak belirlendi. İyi ve orta derecede diferansiye tümörleri bir grupta toplayıp az ve undiferansiye tümörlerden ayırmadaki tanısal performansa baktığımızda daha yüksek eğri altında kalan alan değeri elde edildi (0,987). Kesim değeri  $0,664 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  alındığında duyarlılık 0,94, özgüllük ise 1,00 idi. Tanısal performansa ait veriler **Tablo 2'**de yer almaktadır.

**Tablo 2:** Hepatoselüler karsinom histolojik alt tipleri arasında görünür difüzyon katsayısının tanısal performansı.

	P değeri	Eğri altında kalan alan	Kesim değeri	Duyarlılık	Özgüllük
İyi diferansiye X orta derecede diferansiye	< 0,001	0,877 (0,757-0,996)	0,836	0,756	0,770
Orta diferansiye X az -undiferansiye	< 0,001	0,978 (0,923-1,00)	0,651	0,923	0,857
İyi diferansiye X orta + az-undiferansiye	< 0,001	0,918 (0,832-1,00)	0,751	0,908	0,807
İyi + orta diferansiye X az diferansiye	< 0,001	0,987 (0,959-1,00)	0,664	0,939	1,00

## TARTIŞMA

Mevcut çalışmada, DAG'den elde edilen GDK değerlerinin HSK histopatolojik alt tiplerini noninvaziv olarak öngörmedeki tanısal performansı değerlendirildi. Elde ettiğimiz sonuçlar, HSK histopatolojik derecesinin tedavi öncesi GDK nicel ölçümleri ile belirlenebileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, diferansiyasyon derecesi arttıkça GDK değerinin azaldığını ve istatistiksel olarak gruplar arası ortanca değerlerin anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koyduk. Literatürde HSK histopatolojik alt tipleri ve DAG arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma mevcut olup tanısal performansları bu çalışmaya göre daha düşüktür (8-16). Örneğin, Heo ve ark. (8) daha az sayıda hastada (27 hasta) yaptıkları bir çalışmada her histopatolojik alt grup için bizim çalışmamıza kıyasla daha yüksek ortalama değerler ortaya koymuşlar (sırasıyla iyi, orta ve az/undiferansiye HSK'lar için,  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ,  $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ve  $0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), ayrıca iyi ve orta derece diferansiye HSK'lar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra, az diferansiye tümörleri iyi ve orta dereceli diferansiye tümörlerden ayırmada  $0,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  kesim değerinde bizim çalışmamıza göre belirgin daha düşük duyarlılık (0,78) ve özgüllük (0,83) değerleri sunmuşlar.

Woo ve ark.larının (13) histopatolojik dereceler için bildirdiği ortalama değerler yine bu çalışmaya göre daha yüksek olup (4 histopatolojik derece için sırasıyla;  $1,35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ,  $1,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ,  $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ,  $1,02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), düşük dereceli tümörleri yüksek dereceli tümörlerden ayırmada bildirilen eğri altında kalan alan (0,728) ve  $1,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  kesim değerinde duyarlılık (0,72) ve özgüllük (0,75) değerleri bizim çalışmamıza göre daha düşüktür. Bizim çalışmamızda ise, iyi diferansiye tümörler ile orta derecede diferansiye tümörlerin GDK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve tanısal performansı gösteren eğri altında kalan alan değeri 0,877 bulundu. İyi ve orta dereceli tümörlerin prognoz ve sağkalım açısından benzer olduğu ancak az diferansiye HSK'nın düşük derecelere kıyasla daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (3,6). Bu amaçla, iyi ve orta dereceli tümörleri bir grupta topladık ve daha yüksek dereceli tümörlerden ayırmadaki tanısal performansı değerlendirdik. Elde ettiğimiz eğri altında kalan alan (0,939) ve 0,664 kesim değerinde duyarlılık (0,939), özgüllük (1,00) değerleri diğer tüm ikili karşılaştırmalardan daha yüksekti. Bu bulgularla, iyi ve orta derece diferansiye tümörleri bir grupta toplayarak daha agresif tümörlerden ayırmanın ilk etapta daha doğru olacağı söylenebilir.

Ancak, literatürdeki çalışmalar arasında ortalama değerler, kesim değerleri ve dolayısıyla tanısal performans farklılıkları kullanılan MR cihazının alan gücü, farklı b değerlerinin kullanımı, GDK ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar veya çalışmaya dahil edilen hasta sayısı ile ilişkili olabilir.

Daha geniş serilerde verilerin doğrulanmasının yanı sıra, çekim protokolünün standardize edilmesi histopatolojik alt grupları öngörmede yaygın kullanım için önyak olabilir.

Az veya undiferansiye HSK'larda mitotik aktivitedeki ve nükleus stoplazma oranındaki artış (6), hücre içi ve interstisyel mesafedeki su difüzyonundaki azalmanın, dolayısıyla daha düşük GDK değerlerinin sebebidir. Bunu destekler şekilde, bu çalışmada gösterdiğimiz GDK ile diferansiyasyon derecesi arasındaki kuvvetli negatif korelasyon ( $r = -0,796$ ), diferansiyasyonun GDK değerini etkileyen önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde az sayıda çalışma benzer şekilde diferansiyasyon derecesi arttıkça GDK değerinin azaldığını göstermiştir (8-16). Örneğin Granata ve ark.'ları (15) GDK ile HSK histopatolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir korelasyon değeri ( $r = -0,687$ ) bildirmişlerdir. Noninvaziv olarak HSK'nın diferansiyasyon derecesini belirlemek, genel sağ kalım veya progresyonsuz sağ kalımı öngörmede çok değerlidir. Yapılan çalışmalar, yüksek dereceli HSK'ların hem genel sağ kalım hem de progresyonsuz sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğunu ortaya koymaktadır (4,6). Bu nedenle, histopatolojik derecenin noninvaziv olarak belirlenmesi, uygun tedavi metodunun seçiminde ve ayrıca prognoz tahmin edilmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca yüksek dereceli HSK'larda daha radikal yaklaşımlar sağ kalımı olumlu yönde etkileyebilir.

Bu çalışmanın retrospektif yapısından kaynaklanan hasta seçim yanlılığı başta olmak üzere bazı kısıtlamaları mevcuttur. Hasta sayısı literatürdeki benzer çalışmaların çoğundan daha fazla olsa da, HSK histopatolojik dereceleri arasındaki dağılım homojen değildi ve alt ve üst sınır değer aralıkları arasında kısmi örtüşmeler mevcuttu. Bu da kesim değerlerini tanısal olarak kullanmamızda önemli bir engel teşkil eder. Daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarla bulguların doğrulanması gerekir. Ek olarak, çapı 1 cm'den büyük olan HSK'ları çalışmaya dahil ettik çünkü GDK'yi nekroz, kist, yağ veya hemorajiyi dışlamaya çalışarak en az 3 ROI kullanarak ölçtük ve her bir ROI'nin örtüşmesini önlemeye çalıştık.

Sonuç olarak, HSK'nın histopatolojik derecesi tedavi sonrası rekürrens ve sağ kalımı belirleyen en önemli prognostik faktörlerden biridir. DAG'den elde edilen GDK değerleri HSK'nın histopatolojik derecesini noninvaziv olarak öngörmede ve dolayısıyla etkin tedavi planlamasında yardımcı olabilir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Izzo F, Palaia R, Albino V, Amore A, di Giacomo R, Piccirillo M, Leongito M, Nasto A, Granata V, Petrillo A, Lastoria S. Hepatocellular carcinoma and liver metastases: clinical data on a new dual-lumen catheter kit for surgical sealant infusion to prevent perihepatic bleeding and dissemination of cancer cells following biopsy and locoregional treatments. *Infect Agent Cancer* 2015; 10: 11.
2. Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. *Am J Surg Pathol* 2002;26(1):25-34.
3. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33(5):1080-1086.

4. Chapel F, Guettier C, Chastang C, et al. Needle biopsy of hepatocellular carcinoma: assessment of prognostic contribution of histologic parameters including proliferating cell nuclear antigen labeling and correlations with clinical outcomes. *Group d'Etude et de Traitement du Carcinoma Hépatocellulaire. Cancer* 1996;77(5):864-871.
5. Zhou L, Rui JA, Wang SB, et al. Factors predictive for long-term survival of male patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Surg Oncol* 2007;95(4):298-303.
6. Zhou L, Rui JA, Ye DX, Wang SB, Chen SG, Qu Q. Edmondson-Steiner grading increases the predictive efficiency of TNM staging for long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *World J Surg* 2008;32(8):1748-1756.
7. 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. *Liver Transpl* 2005;11(9):1086-1092.
8. Heo SH, Jeong YY, Shin SS, et al. Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma: correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor. *Korean J Radiol*. 2010;11(3):295-303. doi:10.3348/kjr.2010.11.3.295
9. Nakanishi M, Chuma M, Hige S, et al. Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and histological tumor grading of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1302-1309.
10. Nishie A, Tajima T, Asayama Y, et al. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2011; 80(2):e29-e33.
11. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. High b-value diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular lesions: estimation of grade of malignancy of hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(5):1005-1011.
12. Choi JY, Kim MJ, Park YN, et al. Gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase MRI of hepatocellular carcinoma: correlation with histological characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(2):399-405.
13. Woo S, Lee JM, Yoon JH, Joo I, Han JK, Choi BI. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with enhancement degree and histologic grade. *Radiology*. 2014;270(3):758-767.
14. Chang WC, Chen RC, Chou CT, Lin CY, Yu CY, Liu CH, Chou JM, Hsu HH, Huang GS. Histological grade of hepatocellular carcinoma correlates with arterial enhancement on gadoteric acid-enhanced and diffusion-weighted MR images. *Abdom Imaging*. 2014 Dec;39(6):1202-12.
15. Granata V, Fusco R, Catalano O, Guarino B, Granata F, Tatangelo F, Avallone A, Piccirillo M, Palaia R, Izzo F, Petrillo A. Intravoxel incoherent motion (IVIM) in diffusion-weighted imaging (DWI) for Hepatocellular carcinoma: correlation with histologic grade. *Oncotarget*. 2016 Nov 29;7(48):79357-79364.
16. Guo W, Zhao S, Yang Y, Shao G. Histological grade of hepatocellular carcinoma predicted by quantitative diffusion-weighted imaging. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 4164-9.