

特別講演



これからの肝細胞癌における  
画像診断の方向性  
Future direction of diagnostic imaging  
in hepatocellular carcinoma

齋藤和博  
Kazuhiro SAITO

東京医科大学放射線医学分野  
Department of Radiology

【要旨】 肝細胞癌における画像診断の領域では、システムティックに診断を行い、診断の質を保つ目的で、Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) と呼ばれるレポートシステムが浸透しつつある。このシステムは情報収集を容易にする。したがって、画像の持つ多くの情報を統合的に考える、すなわち radiomics に密につながっていくものと容易に予想される。Radiomics に関しては、我々は、これまで、濃度ヒストグラムによる first order statistics に相当するヒストグラム解析を拡散強調像の apparent diffusion coefficient (ADC) map に適用し、肝細胞癌の分化度診断に用いた。今後は、LI-RADS とテクスチャ解析を組み合わせ、肝細胞癌診断の精度向上、治療効果予測と再発に関する研究がますます増加すると考えられる。一方、LI-RADS では局所治療に対する治療効果の判定基準は記されているが、全身化学療法に関する記載は現在のところない。近年、分子標的治療薬であるソラフェニブ、レンパチニブが用いられるようになった。これら薬剤に対する効果判定は固形癌を対象とした RECIST から、腫瘍の活動性も考慮に入れた modified RECIST, Choi criteria などが提唱されている。我々も、これまで modified RECIST に基づき、拡散強調像、tracer kinetic modeling を用いて評価を行ってきた。今後は、全生存期間を反映する簡便な治療効果判定方法が期待される。これからの画像診断の Key word は診断の標準化、radiomics であり、今後、様々な領域でこれら領域の研究が進んでいくものと考えられる。また、新しい治療に対する治療評価も刻々と変化していくものと考えられ、ここ数年の進歩は急激に変わっていくものと推測される。

はじめに

肝細胞癌における画像診断の領域では、診断の標準化そして radiomics が急速に普及してきた。診断の標準化に関しては Liver Imaging Reporting and Data

System (LI-RADS) と呼ばれるレポートシステムが世界的に広まっている。また、画像の持つ多くの情報を統合的に考える radiomics も多様な有効性が期待されている。そして、これらを組み合わせることにより診断能の向上が試みられている。一方、

令和元年 6 月 1 日 第 183 回東京医科大学医学会総会における特別講演

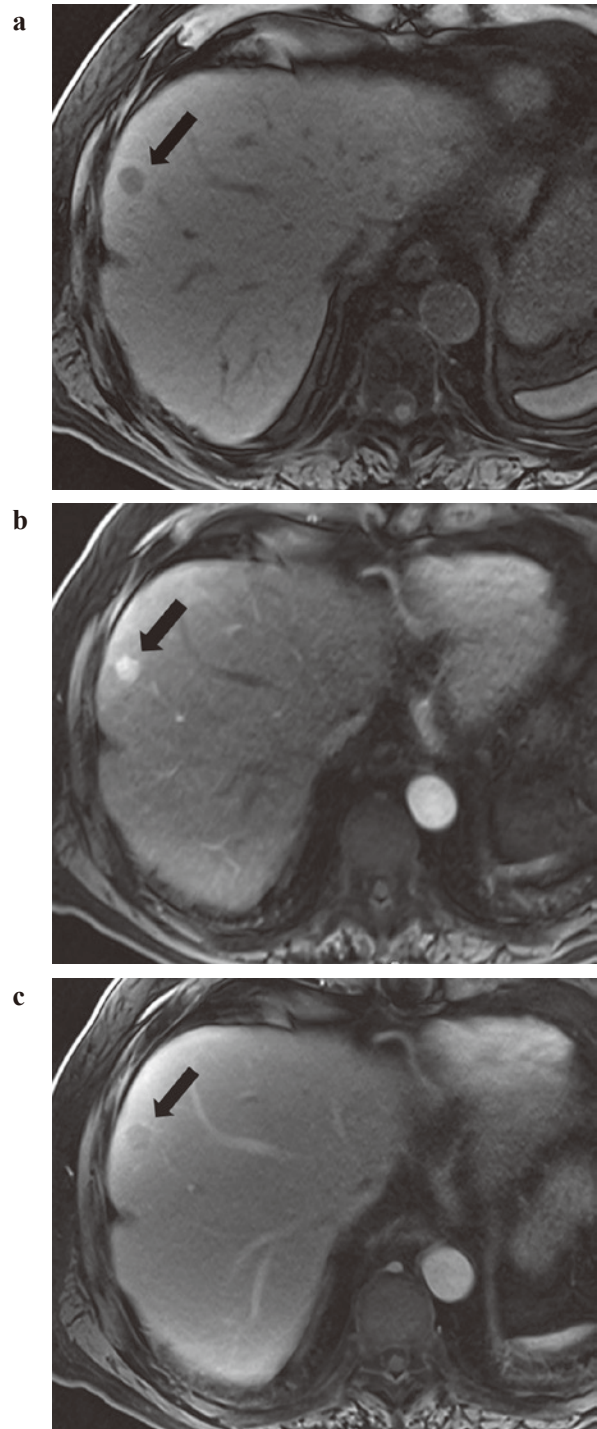
キーワード：肝細胞癌、Radiomics、拡散強調像、分子標的治療、治療効果判定

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学放射線医学分野)

進行肝細胞癌に対する化学療法も本邦ではレンバチニブが使用可能となり、新たな治療効果判定システムの確立が求められている。本稿では、まず診断の標準化に関して述べ、そして、radiomicsを含んだ肝細胞癌の分化度診断の可能性について述べる。そして最後に治療効果判定に関する今後の動向について述べる。

### 診断の標準化

画像診断は誰が読影しても、質を担保できる診断基準が好ましく、また、生物学的悪性度あるいは予後を反映できる所見が好ましい。そのような観点で、肝臓の画像所見を効率よく、診断できるアルゴリズムとしてLI-RADS<sup>1)</sup>が開発された。これは乳腺あるいは前立腺で用いられているBIRADSあるいはPIRADSと同系列のものであり、撮像法、画像解釈、報告書作成、データ収集の標準化を目指した診断総合システムである。CT/MRIのみならず超音波、造影超音波、さらには治療効果判定基準も設定されていて、2018年にはアメリカの肝臓学会(AASLD)の肝細胞癌診断基準に採用されている<sup>2)</sup>。LIRADSは肝細胞癌の高リスク群に対して行われるもので、肝硬変、B型肝炎、肝細胞癌の既往のある患者に適用される。LI-RADSでは最重要項目としてMajor featuresが5項目設定されている。動脈相での濃染の有無、サイズ、そして造影効果のある被膜、wash out、増大傾向の有無が規定されている。サイズは濃染のないものは20 mm、濃染のあるものは10 mm、20 mmで分けられる。LR-3は良悪性の判別が困難な症例、LR-4は肝細胞がんの疑い、LR-5は肝細胞癌の確信を表している。そして、それらの組み合わせで病変をLR-1(100% 良性)~LR-5(100% 肝細胞癌)の5段階とLR-M(肝細胞癌以外の病変を含む悪性疾患の可能性が高い)に分類していく。その他に副所見として様々なancillary featuresと呼ばれる“補助的な所見”が設定されており、これらを考慮して最終的なスコアを調整することができる。このancillary featuresは悪性と良性を示唆する場合の2通りあり、これらによりスコアを調整していく(Fig. 1)。これらancillary featuresはLR-3とLR-4を最終的に決定する際に重要であり、これらをレポートシステムに組み込むことで診断能が向上し、適切なマネジメントにつながる。Ancillary featuresの適用方法は、悪性を示すものがあれば1



**Fig. 1** (a) 肝S8に辺縁に径10 mmの低信号の腫瘍性病変が認められる。(b) 動脈相で濃染し、(c) 門脈相でwash outが認められ、さらにenhancing capsuleも認められます。LR5と診断される。これが10 mmより小さくなるとLR-4になる。

段階スコアが上がっていくが、1カテゴリのみの移動が可能であり、LR5には基本的に上がれない。良性であれば逆に一段階スコアが下がっていく。ここで、LR-3は基本的に経過観察が選択され、LR-4は

生検や治療が推奨されているため、LR-3 と 4 の区別は重要となる。LI-RADS で実際に LR5 に分類されたものは 95% が肝細胞癌であり、98% が悪性腫瘍であったと報告されている。また、LR4 と分類されたものは 74% が肝細胞癌であり、81% が悪性腫瘍であったとされている。一方、LRM と診断されたものは 37% が肝細胞癌であるものの、94% が悪性腫瘍であったと報告されている。このように、LIRADS は特異度の高いアルゴリズムといえる。

肝原発の悪性腫瘍としては肝細胞癌が最も多く、肝内胆管癌がそれに次ぐ。また、慢性肝疾患患者には混合型肝癌も発生しやすいことが知られている。胆管癌あるいは混合型肝癌の方が肝細胞癌と比較して予後が悪いため、治療前にこれら疾患を鑑別することは重要である。しかし、画像所見にオーバーラップがあるため診断に難渋することがしばしばある。さらに肝細胞癌と胆管細胞癌の両者が併存する重複癌の症例もあり、ますます混乱を生じる。しかし、LI-RADS で LR-M と、肝細胞癌としては非特異的な所見が示されれば、悪性である可能性は高く、治療が積極的に考慮される。非特異的な所見が示されたのであれば、手術あるいは生検にて積極的に確定診断を行うべきである。

LI-RADS2018 マニュアルには記述型と構造型レポートの2つの記載例が示されている。構造型レポートの利点としては、データ整理が容易となることと、予後の予測が一見して可能となる点が挙げられる。前者に関しては、radiomics を考慮に入れて機械学習のため多くのデータを入力していく際に好都合と思われる。後者に関しては、例えば静脈浸潤、LR-M のところに YES とあれば、それだけで予後が悪くなることが予測可能となるため、主治医の患者管理に有用と考えられる。

### 肝細胞癌の分化度診断における定量的評価 そして radiomics

低分化型肝細胞癌は術後の再発が高分化型、中分化型肝細胞癌と比較して高い<sup>3)4)</sup>。そこで、肝細胞癌の分化度が治療前に予測可能となれば、予後の推測が容易となり、治療法の選択に寄与するものと考えられる。その方法の一つとして、拡散強調像による分化度診断がある。これまで、我々は、肝細胞癌の分化度診断に拡散強調像が有効ではないかと考え、それによる検討を行ってきた<sup>5)</sup>。拡散強調画像

は、分子のブラウン運動の程度を画像化したもので、運動の大きなものを低信号で表す。細胞膜が保たれ、細胞密度の高いものは水分子の動きが制限され、これを拡散制限と呼び細胞密度が疎な病変、細胞膜が破綻しているような病変は水分子の動きは比較的的自由であり、拡散制限は乏しいといえる。このような状態を画像化しているものが拡散強調像である。よって、悪性度の高い病変は一般的に拡散制限が強くなると予想される。

撮像法としては、通常のパルス系列の前に2個の逆方向の大きな傾斜磁場 (motion probing gradient : MPG) を印可する。これによって動いているスピンの rephase できないことを利用している<sup>6)</sup>。基本的には拡散強調画像は T2 強調画像であるため、T2 強調画像で高信号な自由度の高い病変は拡散強調画像でも高信号となる。これを、T2shine-through といい、本来の拡散制限による高信号と鑑別するため ADC (apparent diffusion coefficient) マップを用いる。この ADC は MPG パルスの大きさに相当する b 値で得られた信号強度比から、以下の計算式を用いて求める (Fig. 2)。

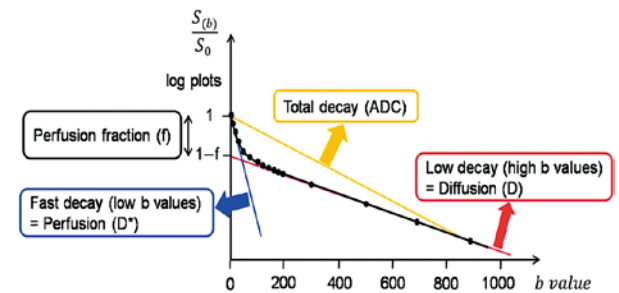


Fig. 2 拡散のコンポーネントが1つだけ存在すると仮定して、フィッティングを行う解析が ADC 解析であり、これは真の拡散と毛細血管内血流とを厳密に区別できない。ADC 値 (黄線) は異なる2つの b 値の画像から求める係数であり、片対数グラフにおける拡散強調画像の信号強度比を mono-exponential model で想定したものである。通常腹部の撮像では b 値は 0 から 100 程度のもので、800 から 1,000 s/mm<sup>2</sup> の2つの b 値を用いる。しかし、複数の b 値 (b=0, 10, 20, 30, 50……, 1,000 など) を用いて撮像を行う場合、b 値が低い部分 (<200 s/mm<sup>2</sup>) では毛細血管レベルの微小灌流、b 値が高い部分 (≥ 200 s/mm<sup>2</sup>) では細胞内外の拡散現象の影響を受けるため、拡散強調画像の信号強度変化はきれいな直線変化とはならない。毛細血管レベルの微小灌流と真の拡散を分けて解析するものが IVIM 解析であり、bi-exponential model を用いる。複数の b 値を用いて撮像された拡散強調画像から以下の式を用いて求める。  

$$S(b)/S(0) = [(1-f) \cdot \exp(-b \cdot D)] + [f \cdot \exp(-b \cdot D^*)]$$
 ここで D\* (青線) は毛細血管レベルの微小灌流係数、D (赤線) は真の拡散係数、f は1ボクセル内の微小灌流に寄与する水分子のプロトンの割合である。



$$S(b)/S(0)=\exp(-b \cdot \text{ADC})$$

ここで、 $S(b)$  は  $b$  値の MPG パルスをかけたときの信号強度、 $S(0)$  は MPG パルスをかけていないときの信号強度を示す。ADC 値が低いものほど一般的に細胞密度が高く、悪性度の高い病変と考えられている。ADC 値に影響を与える因子としては、組織内灌流、細胞外、内の水分子の動き、細胞膜を横切る水分子の動きなどがあげられ、これらを一色単に見ているものが通常の拡散強調像であり、拡散強調像を得るために印加する傾斜磁場は腹部領域の撮像では 0 から 100 程度のもので、800 から 1,000 s/mm<sup>2</sup> の 2 つが選択される。従って、先に示した Fig. 2 のグラフで、プロットされる点は 2 点になる。多くの  $b$  値を選択すると Fig. 2 のグラフは bi-exponential な減衰を示すが、 $b$  値が 2 つであると mono-exponential な減衰を示し、計算が容易となる。

拡散強調像を用いた分化度診断については、これまでいくつか報告されているが、相反する結果が報告されている。我々も過去に肝細胞癌の分化度と ADC 値との関係を検討したが、分化度間でオーバーラップが認められ、有意差は認められなかった<sup>5)</sup>。相反する結果が認められる原因として、複数の要因が考えられる<sup>4)5)7-13)</sup> (Table 1)。撮像方法に関する要因としては、撮像した機種種の磁場強度、呼吸同期、呼吸停止下あるいは自由呼吸下で撮像したのか、あるいは設定した  $b$  値、 $b$  値の個数などが挙げられる。一方、測定方法に起因するものとしては、関心領域の設定方法が挙げられる。関心領域の設定に関して

は、腫瘍の最大断面で全体に設定する場合と、変性もしくは壊死を除いた充実性部分に設定する場合などさまざまな方法がある (Fig. 3)。関心領域の設定部位により大きく ADC 値は異なるため、だれが測定しても同じような結果が出る、恣意的とはならない方法が好ましい。また、腫瘍は一般的に不均一なものであり、その不均一さも腫瘍の特徴を表していると考えられる。そこで、我々は、腫瘍全体に ROI を設定し評価することを試みた<sup>14)</sup>。本研究はテクスチャ解析のなかの濃度ヒストグラムによる first order statistics に相当するものである。解析方法としては、はじめに、肝細胞造影相または T2 強調像と ADC map をワークステーション上で、自動で Fusion させた。画像のずれが生じた場合は、手動にて誤差を補正した。補正の方法は、肝細胞造影相または T2 強調像にて描出された各スライスの腫瘍全体を関心領域として囲い全体を切り出し、ADC map 上に重ね合わせた。重ね合わせた部位を切り出し、各スライスのピクセル毎の ADC 値を測定し、ヒストグラムを作成した (Fig. 4)。我々の検討では Minimum ADC が  $400 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s 以下であれば低分化型肝細胞癌である感度は 100%、特異度は 54% であった<sup>14)</sup>。これは、低分化型肝細胞癌が充実性に増殖し、核胞体比が高いといったことを反映しているものと考えられた。

テクスチャ解析は、画像における病変の性質を数値化し定量的に特徴づける方法で、radiomics の一領域である。関心領域中のピクセルの濃度を数値化し、その一様性、方向性、コントラスト変化など、

**Table 1** Histological differentiation of hepatocellular carcinoma using ADC

	Tesla	Respiratory	b-value (s/mm <sup>2</sup> )	Well-diff HCC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Mod diff HCC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Poorly diff HCC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Difference
Saito et al. <sup>5)</sup>	1.5	RT	100, 800	1.25±0.25	1.12±0.22	1.13±0.23	N.S.
Nasu et al. <sup>8)</sup>	1.5	RT	0, 500	1.45±0.35	1.46±0.32	1.36±0.29	N.S.
Heo et al. <sup>9)</sup>	1.5	FB	0, 1000	1.2±0.22	1.1±0.10	0.9±0.13	p<w, m
Nakanishi et al. <sup>4)</sup>	1.5	RT	50, 1000	NA	1.29±0.21	1.07±0.15	p<m
Nishie et al. <sup>10)</sup>	1.5	RT	0, 500, 1000	1.21±0.11	1.14±0.26	0.76±0.10	p<w, m
Jiang et al. <sup>11)</sup>	1.5	RT	0, 600	1.67±0.13	1.31±0.16	1.08±0.11	p<m<w
Guo et al. <sup>12)</sup>	3	BH	0, 600	1.43±0.09	1.34±0.19	1.16±0.16	p<w, m
Tang et al. <sup>13)</sup>	3	BH	0, 800	1.32±0.15	1.13±0.18	0.92±0.21	p<w, m

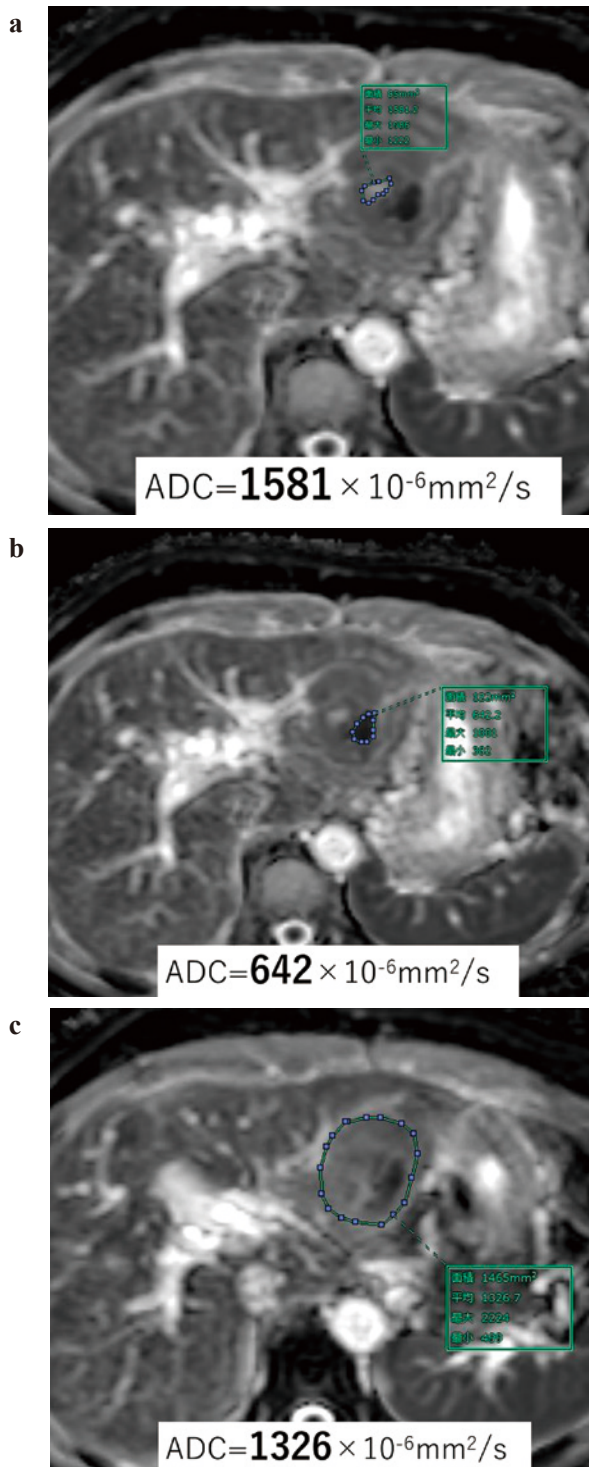
文献<sup>7)</sup>を改変

RT, respiratory trigger; BH, breath holding; FB, free breathing

p<w, m: ADC in poorly differentiated HCC was significantly lower than ADC in well-differentiated HCC and moderately differentiated HCC.

p<m: ADC in poorly differentiated HCC was significantly lower than ADC in moderately differentiated HCC.

N.S.: No significant difference in ADC was observed for each histological grade.

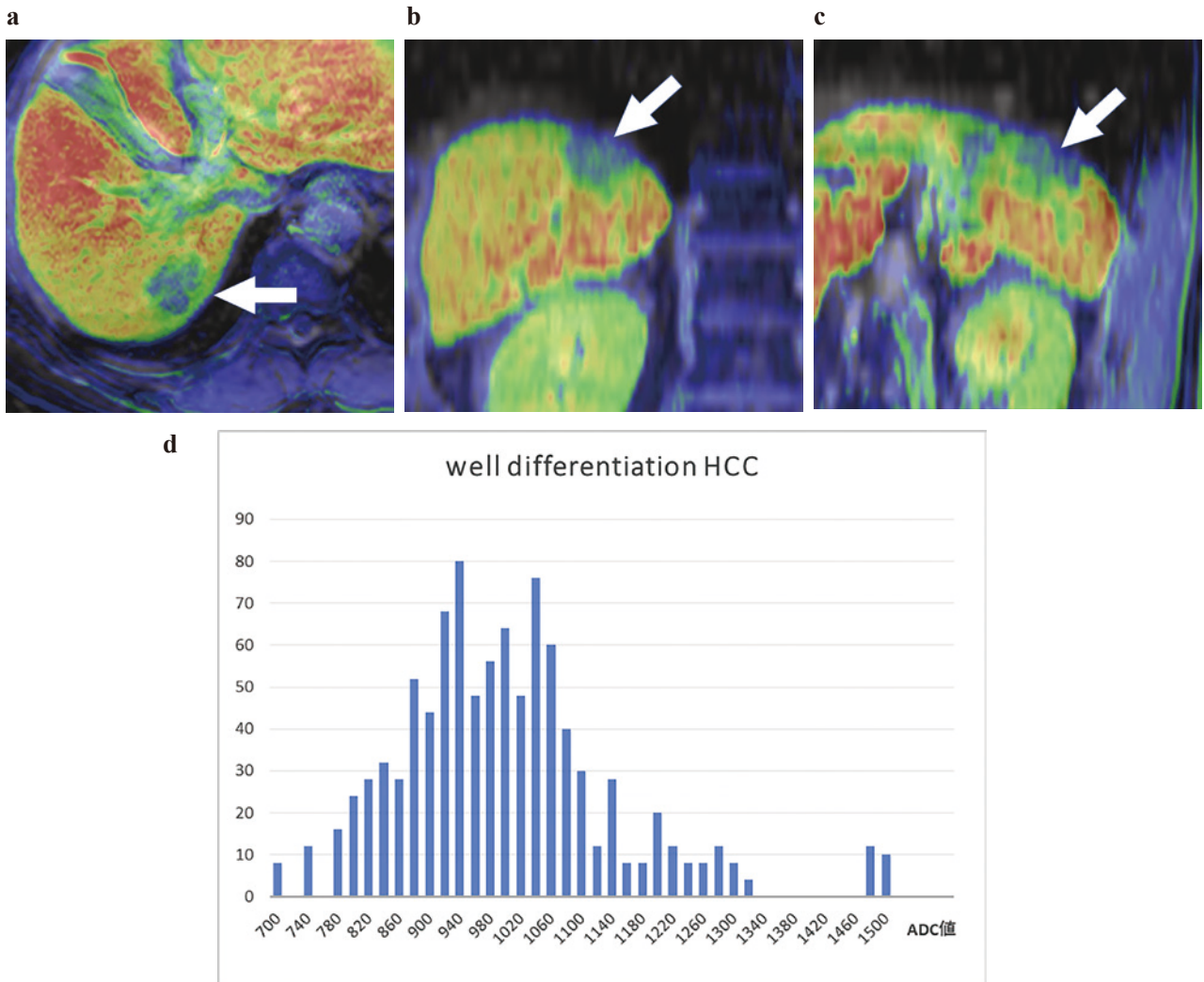


**Fig. 3** 内部モザイクパターンを呈する肝細胞癌の症例である。(a) ADC map上、高信号を示す最もADC値が高いと考えられる領域は、 $1,581 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$ で、(b) 低信号を示す最も低いと考えられる領域は  $642 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  となり、倍近く異なる。一方、(c) 全体に関心領域を設定すると  $1,326 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{s}$  となる。(守矢ら。日獨医報 in press より)

不均一性の指標となる数値を統計量として求める統計ベースの方法が用いられることが多い。統計ベースの方法は、濃度ヒストグラムによる first order statistics、濃度共起行列、フーリエスペクトル、差分統計量などによる second order statistics、ランレングス行列による higher order statistics に大別される。それぞれの解析法により、さまざまな統計量が算出される。このようなテクスチャ解析を従来の診断に組み込むことで診断の確信度を上げる試みがされている。我々の行ったADCの3D histogram解析を、先に述べた肝細胞癌のレポートシステム LI-RADS と組み合わせることで、肝内胆管がん、混合型肝がんなどの鑑別の難しい症例に適用することで、確信度が向上したという報告がみられる<sup>15)</sup>。現在、このようにテクスチャ解析を組み合わせることによる診断能の向上に関する報告が多数出てきている。

#### 分子標的薬における治療効果

近年、ソラフェニブに引き続き、レンバチニブといった分子標的治療薬が使用可能となり、それに伴いこれら治療薬の効果判定に伴う問題点が散見されてきた。具体的には、腫瘍縮小を伴わない腫瘍壊死がみられること、腫瘍濃染の消失が必ずしも壊死を反映していないことが挙げられる。このような観点から、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)、modified RECIST (mRECIST) を用いた評価に限界が認められている。各評価方法にはそれぞれの欠点が認められる<sup>16)</sup>。WHO criteria, RECISTは腫瘍サイズに焦点を絞った評価方法であり、WHO criteria では多発病変では標的的病変をいくつ選択するか、標的的病変の設定基準などがあいまいであった。RECISTは腫瘍のサイズのみを評価するものであり、壊死などは考慮に入れない点が欠点と指摘されている。European Association for the Study of the Liver (EASL) criteria、mRECISTは動脈相での濃染を考慮に入れた評価方法で局所治療の評価には適していることが証明されている。しかし、腫瘍濃染を示さない病変や、壊死を伴った病変の計測方法など問題点が指摘されている。Choi criteriaは10%以上の腫瘍の縮小、15%以上のdensityの低下で判断するが、関心領域の設定にバイアスがかかることが欠点である。Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL)は日本肝癌研究会による分類で、



**Fig. 4** 高分化型肝細胞癌の3次元ADCヒストグラムの作成。肝細胞造影相とADC mapをワークステーション上で自動Fusionさせたのち、微妙なずれを手動で補正し、画像を得る(a, b, c)。重ね合わせた部位を切り出し、各スライスのピクセル毎のADC値を測定し、histogramを作成する(d)。(守矢ら。日獨医報 in press より)

主に局所療法を念頭に作成されたもので、造影効果がない病変やリポイドの集積は壊死と判断することが欠点である。Gavanierらは、肝細胞癌に対して分子標的治療薬を用いた治療効果判定をRECIST、mRECIST、Choi criteria、EASLで評価し、全生存率と比較した結果、全生存率を反映しているものはChoi criteriaと報告している<sup>17)</sup>。

一方、FDG-PETは生物学的活性の点から評価できるので有用性が期待できそうであるが、もともと肝細胞癌の検出能が高くなく、腫瘍の分化度により集積の程度が影響を受けることが問題点とされている。また、コストが高いことも重要な点と思われる。

MRIの拡散強調像も有効性が報告されている。拡散強調像は造影剤を必要とせず、最近ではルーチ

ン検査に組み込まれているほど普及している。一般的に分子標的薬を用いた治療の場合、腫瘍内出血、変性などのため一か月ほどの間はADCが低下し、その後、腫瘍内壊死を反映してADCが高くなっていくと報告されている<sup>18)</sup>。我々も治療早期にintra-voxel incoherent motion (IVIM) という拡散強調像を手法の一つを治療前、1週間後、2週間後、4週間後に撮影し経過の観察を試みた<sup>19)</sup>。その結果、治療によりADCの低下が確認できた。また、治療効果が得られたものは治療前の真の拡散係数が高かったものであった。症例数は少ないものの、前向きの研究報告は、これまでなく、最近レンバチニブが使用可能となったので、再検討を試みようと考えているところである。このIVIMという手法は、灌流を示す動きの速いものと、遅いものの2つのコンパート



メントに区別して、灌流を示す係数、本来の拡散係数と分けて考慮する概念である。通常の拡散強調像はボクセル内の流れのはやい微小血管の動きも、細胞間の水の動きもまとめて評価していた。これを分離して評価しようとした手法である<sup>20)</sup>。前述のごとく、通常の拡散強調像は2つの異なる傾斜磁場強度をかけて撮像するが、IVIMではより多くの傾斜磁場強度をかけて撮影を行う。そのため、信号強度比はbi-exponentialな減衰が認められる(Fig. 2)。特に、小さなb値の傾斜磁場を多数かけることで、還流を示す部分の減衰が正確になる。

#### おわりに

以上、肝細胞癌診断における画像診断の標準化そしてradiomicsによる分化度診断そして新しい抗腫瘍薬であるマルチキナーゼ阻害薬による治療効果判定の問題点、展望について述べた。画像診断における、これらの話題は他の領域においても同様に注目されている領域であり、今後の人工知能を取り入れた診断に大きくかかわってくるものと予想する。

#### 文 献

- 1) Kielar AZ, Elsayes KM, Chernyak V, Tang A, Sirlin CB : LI-RADS version 2018 : What is new and what does this mean to my radiology reports? *Abdom Radiol (NY)* **44**(1) : 41-42, 2019
- 2) Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. : Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma : 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **68**(2) : 723-750, 2018
- 3) Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. : Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* **33**(5) : 1080-1086, 2001
- 4) 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* **19**(4) : 1302-1309, 2012
- 5) Saito K, Moriyasu F, Sugimoto K, et al. : Histological grade of differentiation of hepatocellular carcinoma : comparison of the efficacy of diffusion-weighted MRI with T2-weighted imaging and angiography-assisted CT. *J Med Imaging Radiat Oncol* **56**(3) : 261-269, 2012
- 6) Stejskal EO TJ : Spin diffusion measurements : spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* **42** : 288-292, 1965
- 7) Saito K, Tajima Y, Harada TL : Diffusion-weighted imaging of the liver : Current applications. *World J Radiol* **8**(11) : 857-867, 2016
- 8) Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, Nakajima H, Mori K, Minami M : Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma : imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. *AJR Am J Roentgenol* **193**(2) : 438-444, 2009
- 9) 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* **11**(3) : 295-303, 2010
- 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* **80**(2) : e29-33, 2011
- 11) Jiang T, Xu JH, Zou Y, et al. : Diffusion-weighted imaging (DWI) of hepatocellular carcinomas : a retrospective analysis of the correlation between qualitative and quantitative DWI and tumour grade. *Clinical Radiology* **72**(6) : 465-472, 2017
- 12) Guo W, Zhao S, Yang Y, Shao G : Histological grade of hepatocellular carcinoma predicted by quantitative diffusion-weighted imaging. *International journal of clinical and experimental medicine* **8**(3) : 4164-4169, 2015
- 13) Tang Y, Wang H, Ma L, et al. : Diffusion-weighted imaging of hepatocellular carcinomas : a retrospective analysis of correlation between apparent diffusion coefficients and histological grade. *Abdom Radiol (NY)* **41**(8) : 1539-1545, 2016
- 14) Moriya T, Saito K, Tajima Y, et al. : 3D analysis of apparent diffusion coefficient histograms in hepatocellular carcinoma : correlation with histological grade. *Cancer Imaging* **17**(1) : 1, 2017
- 15) Lewis S, Peti S, Hectors SJ, et al. : Volumetric quantitative histogram analysis using diffusion-weighted magnetic resonance imaging to differentiate HCC from other primary liver cancers. *Abdom Radiol (NY)* **44**(3) : 912-922, 2019
- 16) Zheng T, Jiang H, Wei Y, et al. : Imaging evaluation of sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Chin J Cancer Res* **30**(3) : 382-394, 2018
- 17) Gavanier M, Ayav A, Sellal C, et al. : CT imaging findings in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib : Alternative response criteria (Choi, European Association for the Study of the Liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (mRECIST)) versus RECIST 1.1. *Eur J Radiol* **85**(1) : 103-112, 2016
- 18) Schraml C, Schwenzer NF, Martirosian P, et al. :

- Diffusion-weighted MRI of advanced hepatocellular carcinoma during sorafenib treatment : initial results. *AJR Am J Roentgenol* **193**(4) : W301-307, 2009
- 19) Shirota N, Saito K, Sugimoto K, Takara K, Moriyasu F, Tokuuye K : Intravoxel incoherent motion MRI as a biomarker of sorafenib treatment for advanced hepatocellular carcinoma : a pilot study. *Cancer Imaging* **16**(1) : 1, 2016
- 20) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M : Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* **168**(2) : 497-505, 1988