

Radiología en hepatocarcinoma

MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ BERMEJO, JAVIER BLÁZQUEZ SÁNCHEZ

Servicio de Radiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

La imagen médica desempeña un papel fundamental en el cribado, diagnóstico, estadificación, tratamiento y evaluación de la respuesta del hepatocarcinoma (HC) a las terapias. La ecografía es la técnica de elección para el cribado en pacientes con riesgo elevado de desarrollar HC. Es el único cáncer cuyo diagnóstico se puede realizar mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) dinámicas en pacientes con cirrosis, sin necesidad de confirmación histológica. La TC y la RM dinámicas también permiten la estadificación de la enfermedad neoplásica, la evaluación de la respuesta a cualquier tratamiento y el seguimiento para detección de recurrencias. La TC y la ecografía son además de gran utilidad para guiar biopsias y procedimientos terapéuticos por vía percutánea o transcatéter cada vez más precisos.

PALABRAS CLAVE: Hepatocarcinoma. Radiología. Diagnóstico. Cribado. Tratamiento guiado por imagen.

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (HC) es el tumor primario maligno más común en el hígado, representando un 90 % de los cánceres hepáticos (1). Es el sexto cáncer más común globalmente con 841.080 nuevos casos diagnosticados en 2018, y se estima un aumento de su incidencia en los próximos años (2).

Uno de los pilares de la disminución de la morbilidad asociada a el HC es el diagnóstico precoz.

ABSTRACT

Medical imaging plays a fundamental role in the screening, diagnosis, staging, treatment and evaluation of the hepatocellular carcinoma (HCC) response to therapies. Ultrasound is the technique of choice for screening patients at high risk of developing HCC. It is the only cancer that can be diagnosed by dynamic computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) in patients with cirrhosis, without the need for histological confirmation. Dynamic CT and MRI also allow staging of neoplastic disease, evaluation of the response to any treatment, and follow-up for detection of recurrences. CT and ultrasound are also very useful for guiding biopsies and percutaneous or transcatheter therapeutic procedures that are increasingly precise.

KEYWORDS: Hepatocellular carcinoma. Radiology. Diagnosis. Screening. Imaging-guided therapy.

La práctica totalidad de las guías de práctica clínica vigentes convergen en la idoneidad de las técnicas de imagen para el cribado y el diagnóstico, debido a los escasos riesgos asociados y a su alta especificidad (3-6). Al contrario que muchos cánceres sólidos, el diagnóstico de HC puede establecerse a través de TC y RM, y por tanto iniciar el tratamiento sin necesidad de biopsia de confirmación. Incluso cuando la biopsia es necesaria, las pruebas de imágenes son imprescindibles para guiar el procedimiento (4).

En la presente revisión se expondrán las diferentes formas de presentación del HC en las diversas modalidades de imagen empleadas, así como el papel de la imagen médica en el cribado, diagnóstico, estadificación, tratamiento y valoración de la respuesta a las terapias.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

GENERALIDADES

Característicamente, el HC diferenciado recibe su vascularización principalmente a través de ramas de la arteria hepática, lo que se traduce en un realce arterial precoz tras la administración de contraste, con lavado en fases posteriores, es decir, igual o menor señal que el parénquima hepático (7).

En fase arterial tardía o venosa portal precoz puede observarse un realce en anillo perinodular, causado por el paso del contraste desde el tumor a los sinusoides hepáticos circundantes (8).

La presencia de septos o de una cápsula fibrosa, que suelen realzar en fases tardías tras la administración de contraste, es altamente sugestiva de HC (9,10).

Los focos de grasa habitualmente corresponden a nódulos displásicos o HC en estadio inicial, siendo menos habitual su hallazgo en HC avanzados (11).

Rara vez muestran una cicatriz central, aunque pueden presentarla y, por tanto, plantear diagnóstico diferencial con otras entidades como la hiperplasia nodular focal.

Los HC pueden crecer siguiendo varios patrones:

- *Focal*: presentación como una masa, que puede mostrar necrosis, componentes grasos o calcificaciones.
- *Multifocal*: múltiples masas de comportamiento variable que pueden asociar también focos de necrosis central (12,13).
- *Infiltrativo o difuso*: difíciles de diferenciar del propio hígado cirrótico en el que suelen originarse (14).

El HC es capaz de extenderse a través de varias vías:

- *Metástasis intrahepáticas*: es el mecanismo más importante. Se desarrollan en HC avanzados, cuando las células malignas entran en las vénulas portales que drenan el tumor primario y se esparcen en el parénquima adyacente. Se manifiestan como pequeñas lesiones satélite, habitualmente en el mismo territorio de drenaje venoso (15). En fases más tardías (16) puede ocurrir la siembra a distancia, afectando a pulmones, ganglios linfáticos, huesos y glándulas adrenales como localizaciones más frecuentes (17).
- *Invasión vascular*: es muy característica del HC, y es un criterio importante para distinguirlo de otras lesiones hepáticas agresivas (13).

- *Invasión biliar*: rara vez se identifica en estudios de imagen (18).
- *Invasión de la cápsula tumoral*, que aumenta el riesgo de una sucesiva invasión vascular o siembra de metástasis intrahepáticas (19).

ECOGRAFÍA

La apariencia del HC en ecografía es variable y depende de la lesión, su tamaño y las características ecográficas del parénquima hepático de fondo (20).

Los HC de pequeño tamaño suelen ser hipoeoicos comparados con el hígado normal. Sin embargo, las lesiones grandes habitualmente son heterogéneas por la presencia de necrosis, fibrosis, grasa y/o calcio.

En ocasiones, en pacientes con esteatosis hepática, existe un halo perilesional hipoeoico que traduce un área de respeto graso, consecuencia de la alteración de la perfusión hepática en torno a la lesión.

El HC difuso puede ser difícil de distinguir entre el parénquima heterogéneo de un hígado cirrótico.

La ecografía con contraste permite una valoración dinámica de las lesiones y puede demostrar el hiperrealce arterial, el lavado precoz e incluso la presencia de trombo tumoral. No obstante, debido a su complejidad técnica y las limitaciones intrínsecas a la ecografía, no es la técnica diagnóstica de elección (21).

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

La TC dinámica, es decir, con contraste yodado intravenoso y adquisición de las imágenes en fase basal, hepática arterial tardía, venosa portal y tardía (3-5 minutos) es, junto a la RM, la prueba diagnóstica de elección (3-6). La obtención de múltiples fases otorga una sensibilidad y especificidad muy altas, aunque también es fuente de una elevada dosis de radiación ionizante.

Los patrones de presentación en TC son múltiples y dependen fundamentalmente del subtipo de HC. En cualquier caso, el patrón de realce es la clave para un correcto diagnóstico. Habitualmente, la masa realiza vívidamente durante la fase arterial tardía (35 segundos) y lava precozmente, siendo en la fase portal indistinguible del parénquima o incluso hipodensa.

Pueden asociar una anomalía de la perfusión en cuña por el desarrollo de *shunts* arteriportales. Esto puede además dar lugar a esteatosis focal en un hígado no graso o a un área de respeto en un hígado con esteatosis (22,23).

La trombosis tumoral portal puede distinguirse del trombo plaquetario por la presencia de realce del propio trombo tras la administración de contraste (24) (Fig. 1).

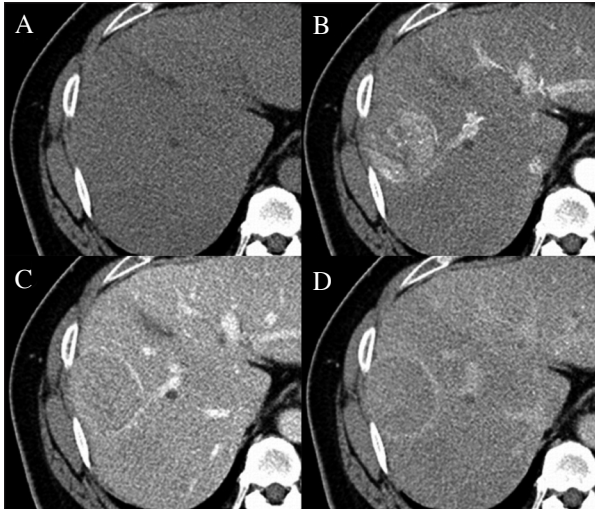


Fig. 1. Paciente de 51 años con cirrosis por VHB. Se realiza una TC dinámica y se objetiva hiperrealce heterogéneo en fase arterial tardía (B) y lavado precoz en fase venosa portal (C) y fase tardía a los 3 minutos (D). Además, en fases venosa portal y tardía se pone de manifiesto la cápsula fibrosa.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Al igual que la TC, la RM dinámica es de elección para el diagnóstico del HC. Presenta la ventaja de no emplear radiaciones ionizantes. Sin embargo, su coste es mayor.

El comportamiento de los HC en las distintas secuencias es el siguiente (25):

- *Secuencias potenciadas en T1 (pT1)*: señal variable, habitualmente iso- o hipointensa, pudiendo ser hiperintensa si hubiera componente graso intratumoral o el parénquima hepático de fondo fuera hipointenso.
- *Secuencias pT2*: moderadamente hiperintensos, aunque variable.
- *Secuencias pT1 con contraste extracelular (gadolinio)*: presentan un comportamiento equivalente al descrito en la TC dinámica y en la ecografía con contraste, con hiperrealce arterial tardío, lavado precoz y realce en anillo persistente (cápsula).
- *Secuencias pT1 con contraste hepatoespecífico (ácido gadoxético)*: muestra una sensibilidad mayor a la RM con contrastes extracelulares convencionales para la detección de HC pequeños y lesiones premalignas (26-28). La interpretación de los hallazgos es similar a la de la RM con contraste extracelular, con la particularidad de que el realce en fase hepatobiliar es inespecífico, pudiendo estar en relación con una lesión benigna o con un HC precoz. La mayoría de HC no suelen realzar en fase hepatobiliar, aunque no es un hallazgo específico puesto que también puede presentarse en metástasis y en otras lesiones hepáticas (29) (Fig. 2).
- *Secuencias potenciadas en difusión (DWI)*: alta señal intratumoral con restricción a la difusión de moléculas de agua (Fig. 2).

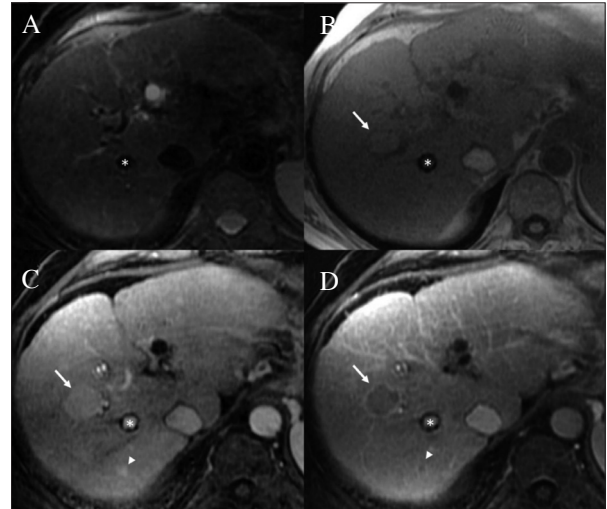


Fig. 2. RM con gadolinio extracelular de un paciente varón de 65 años con cirrosis e hipertensión portal. Se observan dos lesiones nodulares en los segmentos VII (cabeza de flecha) y VIII (flecha). Estas no son visibles en secuencias pT2 (A). La mayor (flecha) muestra un halo hipointenso en T1 (B). Ambos muestran hiperrealce arterial (C) y lavado precoz central en fase tardía (D). El anillo negro con realce central en C y D es un TIPS* (adaptado de cita 29).

VARIANTES HISTOLÓGICAS Y EXPRESIÓN EN IMAGEN

En la quinta edición de la clasificación de tumores gastrointestinales de la Organización Mundial de la Salud (30) se clasifican los HC en no especificados (65 %) y en otros 8 subtipos específicos (35 %), destacando (31) (Fig. 3):

- *HC esteatohepático (5-20 %)*: el más común de los subtipos. Con frecuencia se demuestran focos de grasa intratumorales, aunque también se observan en otros subtipos. Tienden a presentarse en pacientes con un mayor grado de esteatosis, especialmente en aquellos con esteatosis hepática no alcohólica. Suelen tener un tamaño menor y rara vez muestran invasión portal.
- *HC macrotrabecular-masivo (5-15 %)*: el de peor pronóstico. Acostumbran a tener un gran tamaño. Tienen tendencia a la invasión vascular y a la diseminación metastásica.

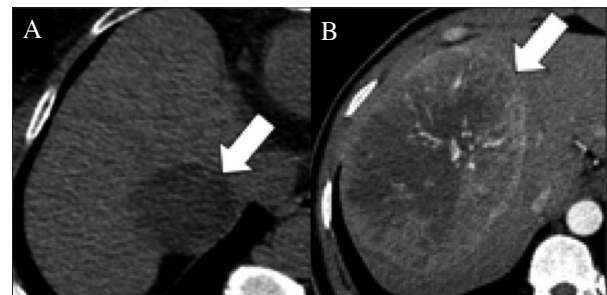


Fig. 3. En A, se demuestra en una TC sin contraste una lesión hepática de baja atenuación, correspondiente a un HC esteatohepático. En B se presenta una lesión hepática de gran tamaño con focos de realce en fase arterial, compatible con HC macrotrabecular-masivo (adaptado de cita 31).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (32,33)

Las múltiples formas de presentación del HC dan lugar a un diagnóstico diferencial en ocasiones complejo.

Otros tumores con realce en fase arterial tardía son la hiperplasia nodular focal (HNF), el adenoma hepático, el hemangioma o las metástasis hipervasculares (mama, sarcomas, tumores neuroendocrinos, carcinomas de células renales o melanomas). Mientras que el HC se suele presentar en hígados cirróticos y presenta lavado precoz, la HNF es típica de mujeres jóvenes y el adenoma hepático de pacientes que toman anticonceptivos orales, esteroides anabolizantes o que padecen glucogenosis. Si el paciente tiene un tumor primario conocido y las lesiones son múltiples, pensaremos en metástasis hipervasculares. El hemangioma presenta un patrón de realce nodular periférico que avanza en sentido centrípeto y suele acompañar el realce del *pool* vascular, sin lavado.

El colangiocarcinoma intrahepático también puede presentar un realce arterial, que suele ser periférico, además de lavado en fases venosa portal y tardía. En estos casos, la ecografía con contraste permite distinguirlos del HC. El colangiocarcinoma intrahepático tiene un lavado más precoz (inicia antes de los 60 segundos), que no podría ser valorado en los estudios dinámicos de TC y RM por no realizarse una fase venosa tan precoz de forma habitual (34).

Además del HC se pueden encontrar cicatrices en el interior de la HNF (sobre hígados no cirróticos, retiene contraste hepatoespecífico), el HC fibrolamelar (en adultos jóvenes, lesiones de gran tamaño), el colangiocarcinoma (realce tardío, asocia dilatación de ductos y retracción de la cápsula hepática) y en hemangiomas de gran tamaño.

También podemos encontrar otras lesiones con cápsula fibrosa, como el adenoma hepático, el cistadenoma y el cistadenocarcinoma. No obstante, ante una lesión con cápsula la entidad más frecuente es el HC.

Si prestamos atención a la presencia de grasa intralesional, deberemos realizar diagnóstico diferencial con el adenoma hepático, el liposarcoma metastásico y el angiomiolipoma.

Tanto el HC como el adenoma hepático pueden presentar sangrado, siendo este más común en los adenomas.

Para realizar el diagnóstico diferencial entre estas entidades nos basaremos en el conjunto de hallazgos de imagen y en datos epidemiológicos del paciente, fundamentalmente. Los hallazgos de imagen más específicos para el diagnóstico de HC son la presencia de trombo tumoral, cápsula y el patrón de realce típico en un hígado cirrótico o con otros factores de riesgo (35).

RADIOLOGÍA Y CRIBADO DEL HEPATOCARCINOMA

Todas las guías de práctica clínica más relevantes acuerdan que la prueba de elección para el cribado es la

ecografía hepática (3-6). Según el consenso de las distintas sociedades españolas (6), se recomienda realizarla cada 6 meses. Los pacientes candidatos para el cribado son, en general, aquellos con cirrosis en clase funcional Child-Pugh A y B, mientras que aquellos con mala clase funcional deben ser evaluados para trasplante hepático y no son candidatos al cribado.

En los pacientes con cirrosis hepática, la probabilidad de que un nódulo de nueva aparición detectado mediante ecografía sea un HC es muy elevada, especialmente si mide más de 10 mm. Por tanto, si el nódulo detectado alcanza o supera este límite, es recomendable proseguir los estudios para llegar a un diagnóstico definitivo (36).

En los nódulos menores de 10 mm se recomienda ecografía de seguimiento cada 3-4 meses. Si se muestra estable durante 2 años, se recomienda volver al cribado semestral (36).

DIAGNÓSTICO DEL HEPATOCARCINOMA

En un paciente con cirrosis o infección VHB de larga evolución, la detección de un nódulo de al menos 10 mm que en TC o RM dinámicas muestre un intenso realce en fase arterial y lavado en fase portal y/o tardía, permite diagnosticar un HC. Esto es gracias a la elevada especificidad de este conjunto de hallazgos, próxima al 100 % (36-41). Esto permite diagnosticar y decidir el tratamiento, basándose únicamente en el diagnóstico por imagen y sin necesidad, por tanto, de confirmación histológica.

No obstante, la sensibilidad de dichos hallazgos es limitada y se sitúa entre un 60-70 % en lesiones de pequeño tamaño. Aproximadamente un 15 % de los HC de pequeño tamaño no presentan realce en fase arterial por no tener una neovascularización desarrollada y no por ello carecen de un comportamiento agresivo (42). En estos casos, no parece haber diferencia significativa entre la RM y la TC (6). Tampoco parece haber evidencia suficiente para recomendar el uso de RM con ácido gadolínico (6).

Ante un nódulo con patrón de realce atípico en TC o RM, que no permiten establecer un diagnóstico claro, se recomienda el uso de la ecografía con contraste (3).

En pacientes que no presenten cirrosis ni infección crónica por VHB se recomienda siempre biopsia del nódulo en estudio para confirmación histológica (3-6).

Se han publicado varios sistemas de estandarización de la interpretación y del léxico usados en el diagnóstico del HC. De entre todos ellos destaca el sistema LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), propuesto por la ACR, que en 2018 publicó su última versión (43). Este sistema clasifica los hallazgos en LR-1, LR-2, LR-3, LR-4 y LR-5 en función de la probabilidad creciente de que correspondan a un HC; así como en LR-M para lesiones con alta probabilidad de ser una neoplasia maligna distinta del HC. Se propone lograr una mayor homo-

geneidad de los informes radiológicos y de la actitud diagnóstica a seguir en función de los hallazgos.

La biopsia se recomienda en pacientes con cirrosis y/o infección crónica por VHB, y nódulos mayores de 1 cm sugestivos de HC que no cumplen con las características diagnósticas. Además, todas las lesiones típicas de HC en pacientes sin factores de riesgo deberán ser también biopsiadas. La restricción de la indicación de biopsia hepática es debida a las comorbilidades frecuentes de estos pacientes, que condicionan una incidencia moderada de complicaciones hemorrágicas, fundamentalmente. Además, aunque infrecuente (menos de un 0,1 % de casos), puede realizarse una siembra tumoral en el trayecto de la punción. La biopsia se puede realizar por vía percutánea guiada por TC o por ecografía (44,45), así como por vía transyugular. Esta última es más útil en pacientes con coagulopatía, ascitis u obesidad mórbida, que pueden dificultar el procedimiento (46).

ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Al contrario que en la mayoría de neoplasias sólidas, el pronóstico de un paciente con HC depende no solo de la extensión del HC, sino también del grado de disfunción hepática (6). El único sistema pronóstico validado es el de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) (47).

En cuanto a lo que atañe a la imagen médica, la valoración de la extensión de la enfermedad se realiza mediante TC tóraco-abdomino-pélvica. Son factores de mal pronóstico las lesiones de gran tamaño (> 3 cm), la enfermedad multifocal, la invasión de la vena porta y las metástasis ganglionares o a distancia (35,47). Otros hallazgos de imagen con un valor pronóstico negativo, no incluidos en los sistemas BCLC y LI-RADS, son un margen tumoral irregular, el realce peritumoral, la hipointensidad peritumoral en fase hepatobiliar (tras administrar contraste hepatoespecífico), la hipointensidad tumoral en secuencias pT1, la invasión de ductos biliares y la restricción a la difusión (48). El subtipo macrotrabecular-masivo presenta un pronóstico pobre (31).

La radiómica y los métodos de imagen basados en *deep learning* están demostrando ser prometedores en aportar información adicional que permita estratificar a los pacientes de forma más precisa y ayudar así a lograr una terapia más personalizada (49).

TERAPIAS GUIADAS POR IMAGEN

ABLACIÓN PERCUTÁNEA CON ETANOL

Fue la primera técnica ablativa usada clínicamente para el HC en estadio inicial. Consiste en la inyección percutánea de etanol puro a través de una o más agujas insertadas percutáneamente bajo guía ecográfica o con

TC (50,51). Se realiza habitualmente en 2-12 sesiones, a razón de dos semanales, para lograr una necrosis completa (52,53). Presenta la dificultad de la mala visualización de la lesión durante el procedimiento (54). La emergencia de la termoablación ha eclipsado a esta técnica, que queda reservada para cuando la primera no está disponible, especialmente en tumores de menos de 2 cm (3).

ABLACIÓN PERCUTÁNEA POR RADIOFRECUENCIA

La ablación por radiofrecuencia se considera actualmente el tratamiento estándar en pacientes con tumores de menos de 3 cm en estadio BCLC 0 y A no aptos para cirugía (3).

Esta técnica consigue generar altas temperaturas de forma controlada, por efecto resistivo, en un volumen de parénquima a través de la emisión de ondas de radiofrecuencia con un aplicador insertado percutáneamente. Necesita la colocación de almohadillas de puesta a tierra bajo el paciente para generar un circuito eléctrico cerrado (55).

Entre sus limitaciones destacan la pérdida de eficacia según progresa la necrosis y ebullición de la lesión (por incremento de la impedancia tisular), la pérdida de calor por la proximidad de grandes vasos y la posibilidad de generar quemaduras cutáneas por las almohadillas de puesta a tierra (56).

ABLACIÓN PERCUTÁNEA POR MICROONDAS

Consiste en la emisión de microondas gracias a un campo magnético oscilante generado en el aplicador, que causa movimientos de fricción de moléculas polares (como el agua) intracelulares, logrando el calentamiento del tejido adyacente a la parte sin aislante del aplicador (57).

A diferencia de la ablación por radiofrecuencia, no precisa de almohadillas de puesta a tierra, no pierde eficacia con la necrosis y ebullición del tejido ablacionado, y la energía depositada es tan intensa que no se disipa por la presencia de grandes vasos adyacentes. Además, permite la ablación simultánea con varios aplicadores, creando potencialmente una mayor área de ablación en un tiempo menor (56).

TÉCNICAS TRANSCATÉTER

La quimioembolización (con o sin microesferas de hidrogel), la embolización y la radioembolización transarteriales son alternativas bien toleradas y usadas como terapias puente, para reducir la masa tumoral, o con intención paliativa en pacientes con HC en estadios avanzados (3,51).

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El seguimiento recomendado tras el tratamiento del HC no está claramente definido. En general, parece sensato realizar controles clínicos y de imagen, con TC dinámica de tórax, abdomen y pelvis cada 2-3 meses durante el primer año, espaciando los controles el futuro (3,6). Para la valoración de la respuesta al tratamiento se recomiendan los criterios mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (58), aplicables a los cambios tras tratamiento sistémico y locorregional; así como los RECIST 1.1 (59), recomendados únicamente para el seguimiento durante o tras el tratamiento sistémico.

Es especialmente compleja para el radiólogo la evaluación de la respuesta al tratamiento locorregional. La existencia de tejido nodular o irregular con hiperrealce en fase arterial, lavado o realce similar al mostrado previamente al tratamiento (en los márgenes de una lesión tratada), traducen la existencia de tumor residual. La presencia de estos hallazgos recibe el calificativo LR-TR viable en el sistema LI-RADS (43,51).

CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El HC plantea un reto preventivo, diagnóstico y terapéutico. La imagen médica tiene un papel primordial y ayuda a detectar precozmente los tumores, reducir la incertidumbre en el diagnóstico y guiar procedimientos terapéuticos cada vez más dirigidos. Además, ante un futuro incremento de la incidencia del HC, el advenimiento de técnicas de análisis cuantitativo avanzado de la imagen y de nuevas tecnologías de adquisición prometen ayudar a lograr un mejor manejo diagnóstico-terapéutico.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Javier Blázquez Sánchez
Servicio de Radiología
Hospital Universitario Ramón y Cajal
M-607, 9,100
28034 Madrid
e-mail: javier.blazquez@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3(12):1683-91.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
- Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases: Marrero et al. *Hepatology* 2018;68(2):723-50.
- Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017;11(4):317-70.
- Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica* 2021;156(9):463. e1-463.e30.
- Parente DB, Perez RM, Eiras-Araujo A, Oliveira Neto JA, Marchiori E, Constantino CP, et al. MR Imaging of Hypervascular Lesions in the Cirrhotic Liver: A Diagnostic Dilemma. *RadioGraphics* 2012;32(3):767-87.
- Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. *Radiology* 2014;272(3):635-54.
- Kojiro M. Histopathology of liver cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(1):39-62.
- Ishizaki M, Ashida K, Higashi T, Nakatsukasa H, Kaneyoshi T, Fujiwara K, et al. The formation of capsule and septum in human hepatocellular carcinoma. *Virchows Arch* 2001;438(6):574-80.
- Takayama T, Kosuge T, Yamazaki S, Hasegawa H, Okazaki N, Takayasu K, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990;336(8724):1150-3.
- Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer* 2002;95(9):1931-7.
- Okuda K. Hepatocellular carcinoma: Clinicopathological aspects. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12(9-10):S314-8.
- Reynolds AR, Furlan A, Fetzer DT, Sasatomi E, Borhani AA, Heller MT, et al. Infiltrative Hepatocellular Carcinoma: What Radiologists Need to Know. *RadioGraphics* 2015;35(2):371-86.
- Nakashima Y. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res* 2003;26(2):142-7.
- Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, Bernardi M. Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2008;29(7):1299-305.
- Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, editors WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 417 (World Health Organization classification of tumours).
- Kojiro M, Kawabata K, Kawano Y, Shirai F, Takemoto N, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth. A clinicopathologic study of 24 cases. *Cancer* 1982;49(10):2144-7.
- Lim JH, Choi D, Park CK, Lee WJ, Lim HK. Encapsulated hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlations. *Eur Radiol* 2006;16(10):2326-33.
- Lau WY. *Hepatocellular Carcinoma*. World Scientific; 2008. p. 864.
- Malhi H, Grant EG, Duddalwar V. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Liver and Kidney. *Radiol Clin North Am* 2014;52(6):1177-90.
- Choi BI, Lee KH, Han JK, Lee JM. Hepatic Arterioportal Shunts: Dynamic CT and MR Features. *Korean J Radiol* 2002;3(1):1-15.
- Kim KW, Kim MJ, Lee SS, Kim HJ, Shin YM, Kim PN, et al. Sparing of fatty infiltration around focal hepatic lesions

- in patients with hepatic steatosis: sonographic appearance with CT and MRI correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(4):1018-27.
24. Bialecki ES, Bisceglie AMD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005;7(1):26-34.
 25. Cho E-S, Choi J-Y. MRI Features of Hepatocellular Carcinoma Related to Biologic Behavior. *Korean J Radiol* 2015; 16(3):449-64.
 26. Kobayashi S, Matsui O, Gabata T, Koda W, Minami T, Ryu Y, et al. Relationship between signal intensity on hepatobiliary phase of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MR imaging and prognosis of borderline lesions of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2012;81(11):3002-9.
 27. Kim YK, Lee WJ, Park MJ, Kim SH, Rhim H, Choi D. Hypovascular Hypointense Nodules on Hepatobiliary Phase Gadoteric Acid-enhanced MR Images in Patients with Cirrhosis: Potential of DW Imaging in Predicting Progression to Hypervascular HCC. *Radiology* 2012;265(1):104-14.
 28. Kim SH, Kim SH, Lee J, Kim MJ, Jeon YH, Park Y, et al. Gadoteric Acid-Enhanced MRI Versus Triple-Phase MDCT for the Preoperative Detection of Hepatocellular Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(6):1675-81.
 29. Knipe H, Schubert R. Hepatocellular carcinoma. En: *Radiopaedia.org* [Internet]. [Radiopaedia.org](http://radiopaedia.org/cases/hepatocellular-carcinoma-5); 2011 [citado 14 de diciembre de 2021]. Available from: <http://radiopaedia.org/cases/hepatocellular-carcinoma-5>
 30. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmer P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182-8.
 31. Cannella R, Burgio MD, Beaufrère A, Trapani L, Paradis V, Hobeika C, et al. Imaging features of histological subtypes of hepatocellular carcinoma: Implication for LI-RADS. *JHEPReport* 2021;3(6).
 32. Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS, Marsh W. Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):1007-14.
 33. Oliver JH, Baron RL. Helical biphasic contrast-enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation, and pitfalls. *Radiology* 1996;201(1):1-14.
 34. Shin SK, Choi DJ, Kim JH, Kim YS, Kwon OS. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(41):e12781.
 35. Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part II. Extracellular Agents, Hepatobiliary Agents, and Ancillary Imaging Features. *Radiology* 2014;273(1):30-50.
 36. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma - Forner - 2008 - *Hepatology* - Wiley Online Library. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21966>
 37. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui A-M, Kubota K, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30(4):889-93.
 38. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of Hepatocellular Carcinoma Without Preoperative Tumor Biopsy. *Ann Surg* 2001;234(2):206-9.
 39. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034-42.
 40. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*;59(5):638-44.
 41. Khalili K, Kim TK, Jang H-J, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2cm hepatocellular carcinoma: An analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54(4):723-8.
 42. Forner A, Vilana R, Bianchi L, Rodríguez-Lope C, Reig M, García-Criado MÁ, et al. Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules < 2 cm. *J Hepatol* 2015;62(1):150-5.
 43. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology* 2018;289(3):816-30. 44.
 44. Vijayaraghavan GR, David S, Bermudez-Allende M, Sarwat H. Imaging-guided Parenchymal Liver Biopsy: How We Do It. *J Clin Imaging Sci* 2011;1:30.
 45. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44.
 46. Keshava SN, Mammen T, Surendrababu N, Moses V. Transjugular liver biopsy: What to do and what not to do. *Indian J Radiol Imaging* 2008;18(03):245-8.
 47. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391(10127):1301-14.
 48. Fowler KJ, Burgoyne A, Fraum TJ, Hosseini M, Ichikawa S, Kim S, et al. Pathologic, Molecular, and Prognostic Radiologic Features of Hepatocellular Carcinoma. *RadioGraphics* 2021;41(6):1611-31.
 49. Lewis S, Hectors S, Taouli B. Radiomics of hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46(1):111-23.
 50. Guan Y-S, Sun L, Zhou X-P, Li X, Zheng X-H. Hepatocellular carcinoma treated with interventional procedures: CT and MRI follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10(24):3543-8.
 51. Voizard N, Cerny M, Assad A, Billiard J-S, Olivieri D, Perreault P, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma treatment response with LI-RADS: a pictorial review. *Insights Imaging* 2019;10:121.
 52. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129(1):122-30.
 53. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54(8):1151-6.
 54. Joseph FB, Baumgarten DA, Bernardino ME. Hepatocellular carcinoma: CT appearance after percutaneous ethanol ablation therapy. *Work in progress. Radiology* 1993;186(2):553-6.
 55. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(2):323-31.
 56. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015;7(8):1054-63.
 57. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005;25(Suppl 1):S69-83.
 58. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52-60.
 59. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekas S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer* 2016;62:132-7.