

PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Técnicas de imagen en el carcinoma hepatocelular: diagnóstico, extensión y evaluación de la respuesta terapéutica

Carmen Ayuso^{a,*}, Jordi Rimola^a y Alejandro Forner^b

^aServicio de Radiodiagnóstico, Centro de Diagnóstico por la Imagen, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España

^bInstituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España

Recibido el 26 de enero de 2010; aceptado el 28 de enero de 2010

Disponible en Internet el 5 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Carcinoma hepatocelular;
Agentes de contraste;
Ultrasonido;
Resonancia magnética del hígado;
CT hígado;
Evaluación de respuesta del tumor

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;
Contrast agents;
Ultrasound;
Liver magnetic resonance imaging;
Liver CT;

Resumen

El carcinoma hepatocelular es una neoplasia de mal pronóstico si se diagnostica en fases avanzadas. Existe un grupo de riesgo definido, constituido por los pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología, por lo que para mejorar el pronóstico de la enfermedad es necesario incluir a estos pacientes en programas de cribado para detectar el carcinoma hepatocelular en fases iniciales. La ultrasonografía es la técnica recomendada para la detección tumoral. Los estudios dinámicos mediante ultrasonografía, RM y TC son las técnicas aceptadas actualmente para la caracterización tumoral, siendo estas 2 últimas las indicadas para establecer el diagnóstico de extensión neoplásica. Se revisa a continuación el papel que tienen estas técnicas en el diagnóstico y extensión del carcinoma hepatocelular, así como en la evaluación de la respuesta al tratamiento llevado a cabo, en función del estadio tumoral en el momento del diagnóstico y las condiciones clínicas del paciente.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Imaging techniques in hepatocellular carcinoma: Diagnosis, extension and evaluation of therapeutic response

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) has a poor prognosis when diagnosed in advanced stages. Patients with cirrhosis of any etiology are a clear risk group. Thus, to improve prognosis, these patients should be included in surveillance programs to detect HCC in the early phases. Ultrasonographic examination is recommended for this purpose. The imaging techniques currently available for characterization of focal liver lesions are dynamic

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cayuso@clinic.ub.es (C. Ayuso).

♦Miembro grupo de oncología hepática (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC).

Tumor response assessment

ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT). MRI and CT are also suitable to determine tumoral extension. This article reviews the role of imaging techniques in the diagnosis and study of extension of HCC and in assessment of tumoral response after treatment, according to tumoral stage at diagnosis and the clinical status of the patient.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años, la incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) está aumentando y hoy día representa la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo occidental. En más del 90% de casos, el CHC aparece como complicación de la cirrosis hepática independientemente de cual sea su etiología y en estos pacientes, el CHC constituye la primera causa de muerte^{1,2}. La detección precoz de la enfermedad, cuando todavía está en estadios iniciales y pueden ser aplicadas medidas terapéuticas con intención radical, es el único modo de mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con CHC³. El desarrollo y aplicación de programas de cribado para la detección precoz del CHC en la población de riesgo ha sido posible gracias a que se trata de una enfermedad frecuente y de que hay una población «diana» perfectamente identificada (pacientes cirróticos), y ha demostrado ser coste eficaz². Existen diferentes medidas terapéuticas que se aplican con intención radical. La resección quirúrgica de un tumor solitario de tamaño inferior a 3 cm alcanza una supervivencia del 70% a los 5 años y el trasplante hepático como tratamiento del CHC en pacientes que no sobrepasan los criterios de Milán (un tumor <5 cm o bien un máximo de 3 tumores <3 cm cada uno de ellos) ofrece resultados similares. Los tratamientos percutáneos mediante PEI y RF han demostrado buenos resultados cuando se realizan sobre lesiones tumorales de pequeño tamaño⁴. En pacientes con tumores más avanzados solo se pueden ofrecer tratamientos paliativos^{5,6}. En consecuencia, la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas de que disponemos y la tasa de supervivencia de los pacientes aumentan a medida que disminuye el tamaño del tumor. Por ello es de suma importancia mejorar el diagnóstico del CHC para que pueda efectuarse en estadios muy iniciales de la enfermedad.

Detección precoz y caracterización

En la pasada década, la mayoría de los CHC se diagnosticaban en estadios avanzados de la enfermedad, cuando el paciente ya presentaba sintomatología (dolor abdominal, síndrome tóxico) y en la exploración física se podía reconocer la presencia de una masa abdominal. El desarrollo de la ultrasonografía (US), la TC y la RM ha permitido la detección del CHC en fases iniciales de la enfermedad, durante la evaluación de pacientes con enfermedad crónica hepática, cuando el paciente está aun asintomático. Este desarrollo tecnológico ha permitido además, establecer programas de cribado en poblaciones de riesgo, fundamentalmente pacientes con hígado cirrótico, basados en la realización reglada de US. Las guías clínicas de la

European Association for the Study of the Liver (EASL) y de la American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) recomiendan incluir en los programas de vigilancia basados en US cada 6 meses a todos aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar un CHC y que tengan posibilidades de ser tratados si es que se les diagnostica el tumor. De este modo, los programas de cribado deberían quedar limitados a pacientes Child-Pugh A y B, mientras que los pacientes Child-Pugh C deberían ser evaluados para trasplante hepático y en ellos, el diagnóstico de un CHC podría llegar a representar una contraindicación para el trasplante^{2,7}.

Establecer un diagnóstico concluyente de CHC en un nódulo que aparece en un hígado cirrótico durante una US de cribado constituye un auténtico reto. La confirmación anatomopatológica tiene varias limitaciones. La localización del tumor, los trastornos de la coagulación o la presencia de abundante ascitis pueden contraindicar la punción biopsia percutánea con aguja fina. Además, este procedimiento diagnóstico no está exento de riesgos como pueden ser el sangrado o la diseminación tumoral a través del trayecto de la aguja, por lo que algunos grupos contraindican la punción en pacientes con CHC que van ser tratados mediante cirugía o trasplante hepático. Por último, la punción biopsia percutánea con aguja fina está gravada con una elevada tasa de falsos negativos debido a errores de muestreo o por la imposibilidad, en algunos casos, de diferenciar de forma inequívoca entre cambios displásicos y CHC bien diferenciado. Este último aspecto es especialmente relevante cuando se trata de nódulos de pequeño tamaño que frecuentemente están constituidos por hepatocitos bien diferenciados. Todo ello apoya la demanda de establecer unos criterios no invasivos perfectamente definidos que permitan evitar la necesidad de una biopsia positiva para llegar a establecer un diagnóstico concluyente de CHC. Para satisfacer esta necesidad, la conferencia de consenso de la EASL 2000 en Barcelona, propuso un conjunto de criterios no invasivos basados en técnicas de imagen para establecer el diagnóstico de CHC en pacientes con cirrosis hepática⁷. Estos criterios radiológicos estaban basados en la detección de hipervascularización arterial en el seno de una lesión nodular, coincidente en 2 técnicas de imagen (TC y RM dinámicas). Para reducir el riesgo de falsos positivos, se propuso la aplicación de los criterios radiológicos no invasivos únicamente en pacientes con un hígado cirrótico y cuando las lesiones fueran de tamaño mayor a 2 cm. De este modo, por debajo de este tamaño, las lesiones debían ser biopsiadas para confirmar el diagnóstico de CHC. Estos criterios, fueron ampliamente aplicados y demostraron ser útiles en el diagnóstico de pacientes cirróticos con CHCs grandes. Sin embargo, la incorrecta aplicación de estos criterios en pacientes sin cirrosis hepática, o bien, empleando una sola técnica de imagen para demostrar el

patrón de hipervascularización arterial, condujo a diagnósticos de CHC falsamente positivos⁸.

El desarrollo tecnológico de los equipos de imagen en estos últimos años ha permitido avanzar en la aproximación diagnóstica radiológica del CHC. En el año 2005, las guías de práctica clínica de la AASLD recomendaron la utilización de unos criterios radiológicos mejor definidos para el diagnóstico no invasivo del CHC, que podían ser aplicados a lesiones de menor tamaño². De manera que los nódulos mayores de 20 mm detectados en un hígado cirrótico, y que muestren un patrón vascular consistente en hipervascularización arterial y lavado precoz de contraste con respecto al parénquima hepático de vecindad (descrito en la literatura anglosajona como *washout*), en una única técnica de imagen (de entre US dinámica, TC dinámica y RM dinámica) podrían ser diagnosticadas de CHC por criterios no invasivos (fig. 1). Los nódulos de entre 10–20 mm de tamaño, en un hígado cirrótico, que muestren un perfil vascular específico en 2 técnicas de imagen (hipervascularización arterial y lavado venoso), también podrían ser diagnosticados por criterios no invasivos y tratados del CHC, sin necesidad de recurrir a la biopsia de la lesión. Cuando estas lesiones nodulares de entre 10–20 mm muestren un perfil vascular característico en tan solo una o en ninguna de las técnicas de imagen realizadas, se requeriría una biopsia positiva para confirmar el diagnóstico de CHC. Dadas las dificultades para llegar a un diagnóstico concluyente de CHC en el caso de nódulos menores de 10 mm, que incluso pueden corresponder a lesiones benignas en el contexto de la cirrosis hepática, las guías de la AASLD aconsejan un seguimiento mediante técnicas de imagen para detectar aumento en el tamaño del nódulo y/o cambios en su perfil de vascularización.

Es interesante destacar que un pequeño porcentaje de nódulos de CHC de tamaño inferior a 20 mm son hipovasculares en la fase arterial de los estudios dinámicos de imagen, probablemente por el desarrollo insuficiente de una red de vasos neoformados. En el proceso de la hepatocarcinogénesis, los estudios histopatológicos han demostrado que los nódulos que desarrollan malignidad, presentan un progresivo aumento de su aporte arterial⁹. Por ello, los criterios de diagnóstico no invasivos únicamente podrán diagnosticar aquellos CHC que hayan desarrollado una completa y nutrida red de vasos arteriales neoformados, hecho que en muchas ocasiones no ocurre en lesiones por debajo de 2 cm de tamaño.

Los criterios no invasivos recomendados por la AASLD han sido validados en un estudio prospectivo que evaluó la precisión diagnóstica de la US dinámica y la RM dinámica multifásica para el diagnóstico de nódulos únicos < 20 mm detectados mediante US de cribado en 89 pacientes cirróticos sin historia previa de CHC, en los que se detectó un único nódulo de nueva aparición de entre 5–20 mm de tamaño¹⁰. El diagnóstico final de los 89 nódulos fue: CHC (n=60), colangiocarcinoma (n=1) y lesiones benignas (nódulo regenerativo/displásico, nódulo displásico de alto grado, hemangioma, hiperplasia nodular focal) (n=28). La sensibilidad, especificidad valor de predicción positivo y negativo de CHC concluyente fue del 61,7%, 96,6%, 97,4% y 54,9%, respectivamente para la RM, 51,7%, 93,1%, 93,9% y 50,9%, respectivamente para la US dinámica, y 33,3%, 100%, 100% y 42%, respectivamente cuando la RM y la US dinámica mostraron hallazgos coincidentes y concluyentes de CHC.

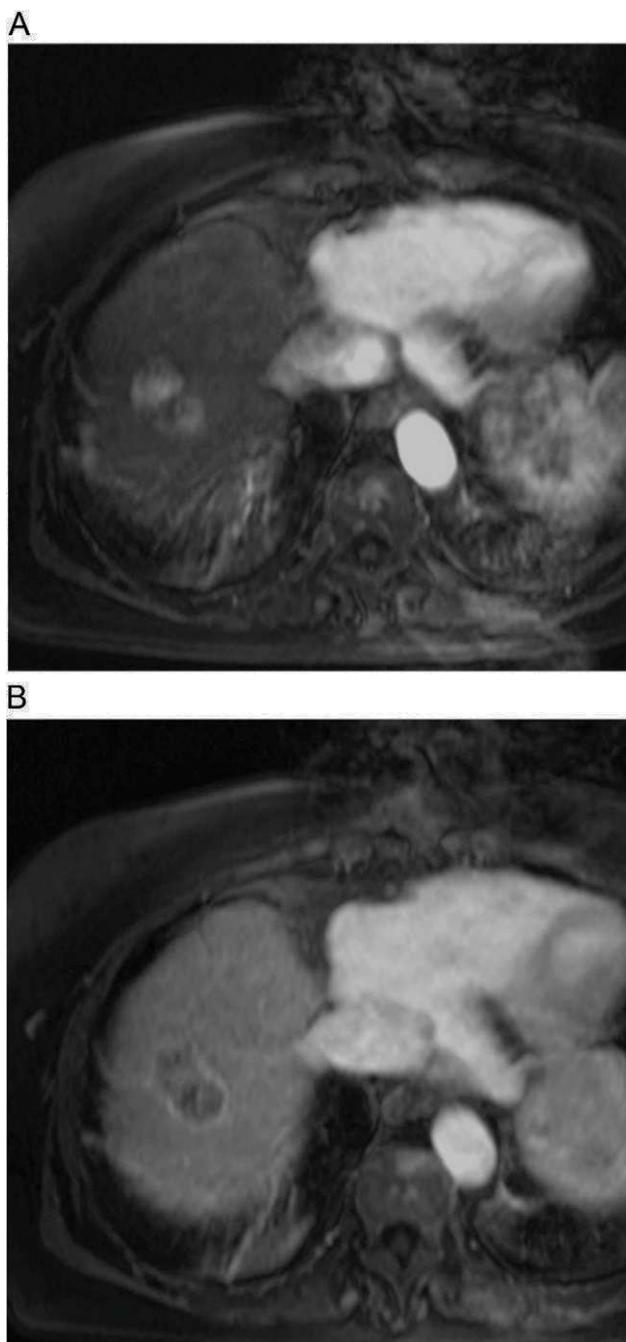


Figura 1 Nódulo de 22 mm en la cúpula hepática derecha que presenta un perfil vascular típico en la RM dinámica. A) La fase RM dinámica arterial confirma que se trata de una lesión hipervascular. B) En la fase RM dinámica venosa, el nódulo muestra lavado tumoral y aparece de menor intensidad de señal que el hígado de vecindad.

En consecuencia, es posible establecer un diagnóstico concluyente de CHC en lesiones de menos de 20 mm sin necesidad de recurrir a la biopsia si la US dinámica y la RM son diagnósticas de CHC, y esto ocurre en un 33% de casos. El empleo de una única técnica de imagen puede conducir, en un pequeño porcentaje de pacientes, a falsos diagnósticos de CHC, poniendo de manifiesto el beneficio de la confirmación diagnóstica mediante 2 técnicas de imagen. La ausencia de hipervascularización arterial en un nódulo

hepático sobre un hígado cirrótico no excluye el diagnóstico de CHC, por lo que debe indicarse una punción biopsia con aguja fina, a pesar de que en este tipo de lesiones de pequeño tamaño ésta esté gravada con una tasa de falsos negativos de hasta el 30%.

Un estudio reciente ha mostrado que el colangiocarcinoma intrahepático de pequeño tamaño pueden presentar una hipervascularización en la fase arterial de los estudios RM dinámicos que puede ser similar al que se observa en los nódulos de CHC < 2 cm, sin embargo no muestra lavado en fases venosas del estudio dinámico, por lo que el lavado de la lesión en fases venosas es la clave diagnóstica que confiere especificidad a los criterios de diagnóstico no invasivo del CHC¹¹. Por contra, una reciente revisión sobre 21 nódulos de colangiocarcinoma intrahepático estudiados mediante ecografía dinámica, ha mostrado un patrón de captación similar al del CHC en 7 de ellos (captación arterial y lavado venoso). Estos resultados cuestionarían el uso de la ecografía dinámica como única técnica de imagen para el diagnóstico concluyente de CHC en pacientes con cirrosis hepática (Vilana et al. *Hepatology*. En prensa).

Extensión tumoral

Después de la detección y la caracterización del CHC, es fundamental una precisa estadificación del tumor en base a su extensión, que se basa en los hallazgos de la TC o la RM obtenidas en unas condiciones técnicas óptimas^{3,12,13}. Tanto la TC dinámica como la RM dinámica empleando contraste extracelular son eficaces para la detección de lesiones por encima de los 2 cm de tamaño¹². Sin embargo, la RM dinámica es más eficaz para detectar nódulos de tamaño comprendido entre 1–2 cm. A pesar de las mejoras habidas con el desarrollo tecnológico de los equipos de imagen, las lesiones de tamaño inferior a 1 cm, siguen siendo difíciles de detectar y de caracterizar.

La angiografía digital no tiene prácticamente utilidad en el diagnóstico y extensión de la enfermedad, mientras que la inyección de lipiodol y posterior evaluación de su distribución mediante TC no ofrece datos fiables². El lipiodol, que en condiciones normales, después de haber sido inyectado en la arteria hepática, es aclarado por el tejido hepático, queda retenido en los focos de CHC. No obstante, se ha demostrado que esta técnica proporciona falsos positivos y falsos negativos, por lo que no es de utilidad clínica en el diagnóstico de extensión del CHC.

Algunos medios de contraste órganoespecíficos que pueden ser inyectados por vía intravenosa en forma de embolada y permiten obtener estudios RM dinámicos multifásicos, han sido empleados en estos pacientes en un intento de mejorar la sensibilidad y especificidad de la RM para el diagnóstico del CHC. Se ha observado recientemente que algunos CHC pueden mostrar cierto grado de captación de contraste en la fase hepatobiliar del estudio obtenida 20 min después de la inyección del contraste, sin que se haya podido demostrar una relación con el grado de diferenciación celular del tumor¹⁴. La confianza diagnóstica en lesiones de CHC cuando se administran agentes de contraste específicos del sistema reticuloendotelial, que son captados por las células de Kupffer, depende de la diferencia en el número de estas células entre el nódulo y el hígado cirrótico

circundante. Mientras que los CHC moderadamente o mal diferenciados, que no contienen células de Kupffer o son muy escasas, muestran una elevada relación contraste-ruido, los CHC bien diferenciados contienen una población de células de Kupffer similar a la del parénquima hepático de vecindad y tienen índices bajos de detectabilidad. Esta variabilidad en la captación de los agentes de contraste órganoespecíficos, hace que tengan limitaciones en la práctica clínica para el diagnóstico del CHC de pequeño tamaño. Además, los cambios fibróticos que con frecuencia

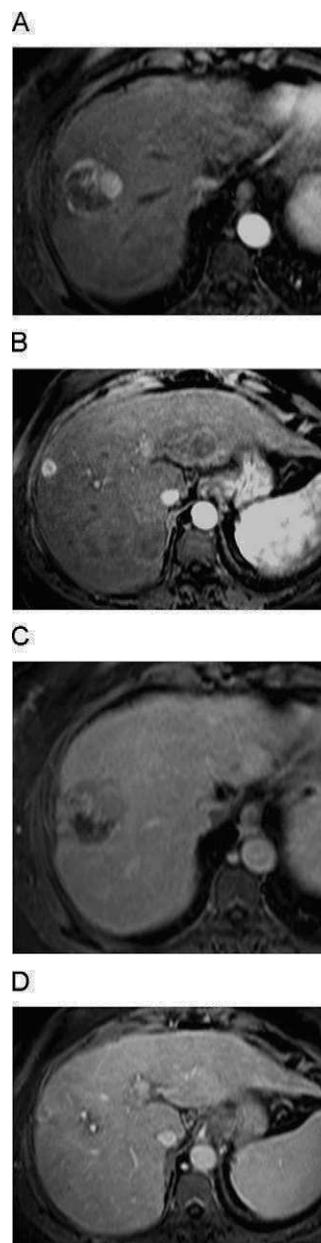


Figura 2 CHC. Nódulo principal de 31 mm en el segmento anterior del lóbulo hepático derecho. A) El estudio dinámico RM en fase arterial muestra un CHC hipervascular. B) Nódulo satélite caudal al nódulo principal, con evidente realce arterial. C y D) La RM en fase venosa muestra lavado del nódulo principal y del nódulo adicional que corresponde a la lesión tumoral satélite.

ocurren en el hígado cirrótico, condicionan una incorporación heterogénea de los contrastes órganoespecíficos en el parénquima hepático que favorecen los falsos positivos de CHC. Por otra parte, existe un solapamiento en la forma de captación entre los nódulos de CHC de pequeño tamaño, los nódulos displásicos, regenerativos y otros tumores benignos hepatocelulares. Por el momento, los estudios comparativos realizados muestran una sensibilidad de la RM inferior cuando se utilizan contrastes hepatobiliares o del sistema retículoendotelial con respecto a cuando se utilizan medios de contraste extracelular¹³.

La detección de nódulos adicionales y/o de invasión vascular son aspectos claves en el diagnóstico de extensión del CHC (fig. 2) ya que ambas circunstancias reflejan un estadio tumoral avanzado, y por ello, sin indicación de aplicar tratamientos con intención radical. La invasión tumoral vascular suele presentarse como una trombosis expansiva que incluso puede llegar a mostrar hipervascularización arterial del trombo tumoral. Por lo general se distingue fácilmente de las trombosis benignas y cavernomatosis portal, aunque en casos dudosos la punción biopsia con aguja fina del trombo puede establecer su naturaleza maligna. La diseminación extrahepática es poco frecuente en estadios iniciales de la enfermedad no obstante, debe ser descartada mediante TC de tórax. Las metástasis óseas son por lo general sintomáticas, y si se sospechan clínicamente, deben ser descartadas mediante gammagrafía ósea. Las metástasis cerebrales son excepcionales.

Evaluación de la respuesta terapéutica

El National Cancer Institute desarrolló los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) en el año 2000, fueron revisados en el año 2009 y constituyen la herramienta más utilizada en los estudios oncológicos. Sin embargo, los criterios RECIST evalúan únicamente el tamaño unidimensional del tumor sin tener en cuenta la presencia o no de cambios necróticos intratumorales ni cambios en la viabilidad tumoral que pueden estar asociados a la respuesta tumoral, que es precisamente lo que persiguen los tratamientos locorregionales aplicados en pacientes con CHC. En pacientes con CHC, el objetivo de todos los tratamientos locorregionales efectivos (ablación y quimioembolización) es obtener la necrosis tumoral independientemente de reducir el tamaño de la lesión. Aún cuando se consiga una extensa necrosis tumoral, esta no se suele acompañar de una reducción proporcional del tamaño tumoral. Recientemente se ha demostrado que los criterios RECIST no permiten la lectura de respuestas completas e infravaloran la respuesta parcial tumoral, por lo que no fue posible valorar de forma adecuada la eficacia de las terapéuticas locorregionales en una cohorte de 55 pacientes con CHC¹⁵. La evaluación de la respuesta terapéutica en estos pacientes debe incorporar la reducción del tumor viable, que se reconoce por la aparición de áreas intralesionales que no captan contraste en la fase arterial dinámica, validando las recomendaciones del panel de expertos en CHC in la conferencia monográfica de la EASL, en Barcelona en el año 2000⁷. Por ello, la mayoría de autores que publican resultados sobre terapias

locorregionales para CHC evalúan la respuesta tumoral de acuerdo con esta recomendación¹³.

La eficacia de las terapias ablativas ha sido tradicionalmente determinada en estudios dinámicos TC o RM, donde la ausencia de hipercaptación arterial en el seno de la lesión tratada refleja la presencia de tejido necrótico. No obstante, la US dinámica es también una técnica útil que ha demostrado tener una precisión diagnóstica elevada, similar a la de la TC dinámica en el estudio de control realizado un mes después del tratamiento percutáneo para precisar la respuesta terapéutica¹⁶, sin embargo, la evaluación precoz, en las primeras 24h después de efectuado el tratamiento, ambas técnicas tienen una baja sensibilidad para demostrar tumor hipervascular residual, por la intensidad de los cambios inflamatorios postterapéuticos existentes.

Con el desarrollo de las terapias moleculares, los criterios empleados para definir la eficacia terapéutica deben ser reconsiderados ya que se han constatado mejorías clínicas e incrementos en la supervivencia con respuesta tumoral mínima. En este sentido, se convocó la reunión de un panel de expertos en el seno de la AASLD para desarrollar unas guías que pudieran proporcionar un marco común para diseñar estudios y facilitar la comparabilidad de los resultados, La AASLD ha recomendado adoptar una modificación de los criterios RECIST para determinar la tasa de respuesta terapéutica y el tiempo de progresión. El panel de expertos ha adoptado el concepto de «tumor viable» defendido por la EASL⁷ y la AASLD² y ha propuesto algunas enmiendas a los criterios RECIST que se detallan en la tabla 1, en lo referente a la determinación de respuesta tumoral para lesiones «diana» de CHC para definir «respuesta completa»,

Tabla 1 Enmiendas a los criterios RECIST en la determinación de respuesta tumoral para lesiones diana hipervasculares en CHC

Respuesta Completa

- Es la desaparición de todo foco de hipervascularización arterial en el seno de todas las lesiones diana

Respuesta Parcial

- Es la reducción de como mínimo un 30% en la suma de los diámetros de tumor viable (captación de contraste en la fase arterial) en las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros de las lesiones diana en el estudio basal, antes de iniciar el tratamiento

Progresión de la enfermedad

- Es un aumento de como mínimo un 20% en la suma de los diámetros de tumor viable (captación de contraste en la fase arterial) en las lesiones diana, tomando como referencia la menor suma de los diámetros viables de las lesiones diana desde que se inició el tratamiento
- La aparición de una o más lesiones nuevas también se considera una progresión de la enfermedad

Enfermedad estable

- Es cualquier caso que no alcanza la cuantificación necesaria para ser una respuesta parcial ni tampoco una progresión de la enfermedad

«respuesta parcial» «progresión tumoral» y «estabilidad de las lesiones». Para lesiones atípicas no hipervasculares, se deberán aplicar los criterios RECIST convencionales¹.

Por último, el desarrollo de nuevas técnicas de imagen con información funcional puede ser de utilidad para cuantificar la eficacia terapéutica. Parámetros de difusión mediante RM o de perfusión mediante TC, medidos en el hígado y en el tumor, antes y después de terapias anti-angiogénicas, y el análisis del patrón tumoral mediante espectroscopia, están obteniendo resultados prometedores para la monitorización de la respuesta terapéutica, no obstante se requieren más estudios de investigación para validar su utilidad clínica en la toma de decisiones.

Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por una beca del Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigaciones Sanitarias 2006–2009, PI06/0132).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. for the Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:698–711.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208–36.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362:1907–17.
- Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2004;40:1352–1360.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37:429–42.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421–30.
- Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, Collins BT, Ponder TB, Bieneman BK, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:361–8.
- Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: The problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:27–34.
- Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules ≤ 20 mm in cirrhosis. Prospective validation of the non-invasive diagnostic criteria for Hepatocellular Carcinoma (HCC). *Hepatology.* 2008;47:97–104.
- Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, Rodríguez de Lope C, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: Absence of contrast washout in delayed phases by MR avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009;50:791–8.
- 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;38:1034–42.
- Lencioni R, Crocetti L, Della Pina MC, Cioni D. Guidelines for imaging focal lesions in liver cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2:697–703.
- Frericks B, Loddenkemper C, Huppertz A, Valdeig S, Stroux A, Seja M, et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *AJR.* 2009;193:1053–60.
- Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer.* 2009;115:616–23.
- Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sanchez M, Ayuso C, et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? *Eur Radiol.* 2006;16:2454–62.