

Edyta Szurowska, Tomasz Nowicki, Michał Studniarek

Katedra Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Diagnostyka obrazowa raka pierwotnego wątroby

Imaging methods in hepatocellular carcinoma

Adres do korespondencji:

Dr med. Edyta Szurowska
Zakład i Katedra Radiologii GUM
ul. Dębinki 7, 80-278 Gdańsk
Tel.: +48 (58) 349 22 60
e-mail: eszurowska@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest trzecią pod względem częstości przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej. Czulość rozpoznawania HCC w ultrasonografii u chorych z marskością wątroby ocenia się na poziomie 75–90%. Trudności wczesnego rozpoznania HCC w tym badaniu wynikają z braku jednoznacznych różnicujących cech tego nowotworu, zwłaszcza gdy rozwija się on w przebiegu marskości. Polecanym badaniem w wykrywaniu HCC jest tomografia komputerowa (CT) z obrazowaniem w fazach tętniczej, żyłnej wrotnej i równowagi. Fazy tętnicza i żylna wykrywają większość HCC, a faza równowagi służy ocenie dodatkowych czynników prognostycznych. Badanie dynamiczne rezonansu magnetycznego (MR) po dożylnym podaniu środka kontrastującego przeprowadza się analogicznie do badania CT: faza tętnicza służy do uwidocznienia zmian dobrze unaczynionych, do których należy większość HCC, zaś żylna wrotna do oceny ognisk ubogo unaczynionych. Czulość badania MR jest nieznacznie większa od czulości CT i wzrasta po zastosowaniu hepatotropowych środków kontrastowych. Wzmocnienie w fazie hepatocytarnej dotyczy prawidłowych hepatocytów, a jego brak jest objawem występowania patologicznych komórek wątrobowych. Dwadzieścia procent HCC o wymiarze mniejszym niż 2 cm nie ulega wzmocnieniu w sposób typowy w fazie tętniczej, ale dzięki niskiemu sygnałowi w fazie hepatocytarnej możliwe jest ich rozpoznanie. Kryteria barcelońskie pozwalają na rozpoznanie HCC u chorych z marskością wątroby bez konieczności wykonywania biopsji, jedynie na podstawie cech radiologicznych w badaniu dynamicznym CT albo MR (intensywne wzmocnienie w fazie tętniczej i wypłukiwania środka kontrastującego z ogniska HCC w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi).

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, obrazowanie, diagnostyka, CT, MR**ABSTRACT**

Hepatocellular cancer (HCC) is the third most common cause of cancer-related death. Ultrasonography reveals 75–90% of HCC lesions in cirrhotic patients. Ambiguous and non-characteristic appearance of HCC lesions in this examination results in low efficacy of early detection. Multiphase computer tomography (CT) is a recommended method of assessment of HCC. Arterial and venous-portal phases allow to visualize most of HCC and equilibrium phase provides prognostic information. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MR) after contrast medium administration is conducted similarly to computer tomography examination. Arterial phase allows to detect hypervascular lesions, as most of HCC, and venous-portal phase permits to assess lesions with poor arterial supply. The sensitivity of MR examination is slightly higher than CT's and rises after hepatotropic contrast medium infusion. Enhancement in hepatocyte-specific phase is possible only within normal hepatocytes, thus no enhancement expose pathological liver cells. Moreover, 20% of HCC lesions smaller than 2 cm has non typical arterial phase enhancement and their identification is possible only in hepatocyte-specific phase. Barcelona Clinic Liver Cancer Group guidelines allow to diagnose HCC in cirrhotic patients, without the need for biopsy, on basis of typical radiological features in dynamic CT-scan or MR study:

intensive enhancement in arterial phase and persistent 'washout' of contrast medium from HCC lesion in venous-portal and equilibrium phases.

Key words: hepatocellular carcinoma, imaging, diagnosis, CT, MR

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 2: 73–83

Epidemiologia

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) jest pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby stanowiącym czwartą pod względem częstości przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej [1]. Rocznie na świecie stwierdza się około 600 tys. nowych zachorowań na HCC, który klasyfikowany jest na szóstym miejscu wśród najczęstszych nowotworów złośliwych [1]. Szczyt zachorowań przypada na 6.–7. dekadę życia i występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn.

Zdecydowana większość przypadków HCC dotyczy krajów rozwijających się (głównie wschodniej Azji i środkowej Afryki), ale obserwuje się wzrost częstości jego występowania w Europie i Ameryce Północnej [2, 3]. W Azji i Afryce na 100 tys. mieszkańców przypada 120 zachorowań wśród mężczyzn i 30 wśród kobiet, natomiast w Europie Północnej nowotwór ten jest znacznie rzadszy (około 5 zachorowań na 100 tys.). W Polsce według danych szacunkowych ocenia się, że występuje około 3–3,5 tys. nowych zachorowań rocznie [4, 5].

Rak wątrobowokomórkowy stanowi niejednorodną jednostkę chorobową pod względem etiologii i obrazu klinicznego. Rozwija się zazwyczaj na podłożu przewlekłego zapalenia wątroby wskutek zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) lub C (HCV, *hepatitis C virus*). W krajach o niższym poziomie gospodarczym wiąże się głównie z zakażeniem HBV [6, 7]. W wyniku szczepień przeciwko zakażeniu HBV doszło do zmniejszenia nie tylko liczby zachorowań na zapalenie wątroby typu B, ale także na raka wątrobowokomórkowego [8, 9]. W krajach rozwiniętych główną grupę ryzyka rozwoju HCC stanowią natomiast chorzy z marskością wątroby na tle przewlekłego zapalenia typu C oraz nadmiernego spożycia alkoholu [10–12]. Prawdopodobieństwo rozrostu HCC wzrasta wraz z czasem trwania marskości wątroby. Raka wątrobowokomórkowego stwierdzono u 2% chorych z marskością na tle HBV, u 3–8% pacjentów z marskością na tle HCV oraz w 5% przypadków marskości wywołanej wrodzoną hemochromatozą i niedoborem alfa-1-antytrypsyny [13]. Kolejnymi czynnikami ryzyka są marskość żółciowa, zaawansowane włóknienie wątroby, zatrucie toksycznymi związkami aromatycznymi oraz przewlekłe zapalenie wątroby ze współistniejącym narażeniem

na aflatoksynę. W etiologii raka pierwotnego wątroby wskazuje się na znaczenie przewlekłych lub wielokrotnie powtarzających się uszkodzeń wątroby, które w sposób długotrwały pobudzają procesy regeneracyjne tego narządu [14]. W wyniku tej stymulacji niektóre hepatocyty wymykają się spod kontroli mechanizmów regulujących podziały komórkowe i dochodzi wówczas do niekontrolowanego rozrostu. Teoria ta tłumaczy częstsze występowanie HCC na obszarach endemii zakażeń wirusowych wątroby.

Obraz histopatologiczny

Rak pierwotny wątroby może występować w trzech różnych postaciach makroskopowych. Najczęstsza jest forma pojedynczego guza o średnicy większej od 2 cm, stwierdzana w ponad połowie przypadków u chorych z HCC. U około połowy chorych występuje postać wielogniskowa, natomiast rzadko obserwuje się postać rozsianą, określaną także jako naciekową.

W ostatnich latach wyróżniono tak zwaną bardzo wczesną postać raka wątrobowokomórkowego (*small HCC*) ze względu na znacznie lepsze rokowanie w tej grupie nowotworu, w której wykazano ponad 90% przeżyć 5-letnich w przypadku doszczętnej resekcji zmian lub transplantacji wątroby. Bardzo wczesna postać HCC odpowiada pojedynczemu ognisku nowotworowemu o średnicy mniejszej lub równej 2 cm.

Rak wątrobowokomórkowy w postaci pojedynczego guza w 10–70% przypadków (w zależności od badanej grupy) posiada włóknistą torebkę rzekomą [15], co jest lepiej rokującym czynnikiem.

W przypadkach rozwoju guza bez towarzyszącej marskości wątroby torebka jest często niewyraźna. Sam guz pod względem morfologicznym charakteryzuje się skąpym podścieliskiem, a przestrzenie nacyniowe, przypominające naczynia zatokowe, nie posiadają rusztowania łącznotkankowego, co tłumaczy tendencję do wynaczynienia i martwicy w stopniu większym niż w innych złośliwych guzach pochodzenia nabłonkowego [16, 17]. Patologicznie zmieniona ściana naczynia sprawia, że opisane struktury guza nowotworowego przypominają włókniczki, a proces przeobrażenia nazywany jest „kapilaryzacją” [18]. W małych ogniskach HCC często obserwuje się obszary stłuszczenia, krwawienia, martwicy; rzadziej stwierdza się struktury gruczołowe zawierające żółć.

Rak ten charakteryzuje się dużą złośliwością miejscową wyrażoną naciekaniami gałęzi żyły wrotnej i rzadziej dróg żółciowych, predyspozycją do tworzenia nieprawidłowych połączeń tętniczo-żylnych i obecnością zatorów nowotworowych w naczyniach, zwłaszcza w układzie żyły wrotnej. Tendencja do naciekania żyły wrotnej i tworzenia zatorów nowotworowych nawet we wczesnych postaciach raka jest główną przyczyną powstawania wewnątrzwątrobowych przerzutów [8]. Uszkodzenie wielu hepatocytów w tym samym czasie, wskutek działania czynników toksycznych i wirusowych, jest powodem niezależnego wielogniskowego wzrostu nowotworu [8, 19, 20]. W chwili rozpoznania raka pierwotnego wątroby w około połowie przypadków stwierdza się zmiany wielogniskowe [19, 21].

Postać rozlana HCC (nazywana także naciekającą) częściej obejmuje prawy płat wątroby i manifestuje się jako rozległe nieregularne, źle odgraniczone nacieki nowotworowe, w sąsiedztwie których często można stwierdzić guzki satelitarne. Postać rozsiana dotyczy bardzo drobnych ognisk nowotworowych (o wielkości guzków marskich) rozsianych w całym miększu wątroby. Makroskopowo postać ta jest trudna do odróżnienia od guzków regeneracyjnych w przebiegu marskości wątroby, obserwuje się ją w około 12% przypadków.

Wariantem histologicznym raka pierwotnego wątroby, niezwiązanym etiologicznie z marskością wątroby ani innymi przewlekłymi chorobami tego narządu, jest rak włóknisto-błaskowy (FLC, *fibrolamellar HCC*), który rozwija się głównie u młodych osób. Rak ten rzadziej występuje w populacji Afryki i Azji, częściej zaś w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej [22]. Guz ten charakteryzuje się ekspansywnym wzrostem, większym zróżnicowaniem histologicznym i lepszym rokowaniem. Nie obserwuje się wzrostu stężenia α -fetoproteiny (AFP) w przebiegu tego nowotworu, a objawy kliniczne pojawiają się późno.

Diagnostyka raka wątrobowokomórkowego

Rak wątrobowokomórkowy występuje głównie pod postacią bezobjawowego guza wątroby, a pojawiające się dolegliwości najczęściej wiążą się ze współistniejącą marskością wątroby lub innymi towarzyszącymi chorobami. W stadium zaawansowanym może manifestować się powiększeniem wątroby, wyczuwalnym palpacyjnie guzem wątroby, gorączką, wodobrzuszem oraz bólem w nadbrzuszu, jednak objawy te są późne i niespecyficzne. Dlatego grupy wysokiego ryzyka objęte są badaniami przesiewowymi (USG jamy brzusznej i oznaczanie stężenia AFP) [23, 24]. Wzrost guza z niewykrywalnego do średnicy 2 cm następuje w ciągu 4–12 miesięcy [25]. Aby nie przeoczyć guza o średnicy

3 cm, powinno się wykonywać ultrasonografię jamy brzusznej i oznaczyć stężenia AFP w odstępach nie dłuższych niż 6 miesięcy.

Testy laboratoryjne u chorych z HCC ujawniają najczęściej współistniejącą marskość wątroby. Do bardziej swoistych należy zaliczyć zwiększone stężenie AFP w surowicy krwi obserwowane w 76–91% przypadków, niemniej czułość tej metody ocenia się na 39–64%, a wczesną wartość rozpoznawczą jedynie na 9–32% [26]. Stężenie AFP do wartości 20 ng/ml uważa się za prawidłowe.

Ultrasonografia

Czulszą metodą rozpoznawania HCC jest ultrasonografia. Czułość tego badania u chorych z marskością wątroby ocenia się na poziomie 75–90% [27], ale istnieją badania przeprowadzone w grupie chorych, u których wykonano transplantację wątroby, gdzie wykryto jedynie 20,5% raków pierwotnych wątroby [28].

Trudności wczesnego rozpoznania HCC w badaniu ultrasonograficznym wynikają z braku jednoznacznych różnicujących cech tego nowotworu, zwłaszcza gdy rozwija się on w przebiegu marskości, co dotyczy większości chorych. W tych przypadkach w badaniu USG wątroba jest niejednorodna z licznymi guzkami regeneracyjnymi o średnicy od kilku milimetrów do ponad 2 cm. Zgodnie z doniesieniami Dodda i wsp. HCC o średnicy mniejszej od 3 cm i niskim stopniu zróżnicowania histopatologicznego częściej w badaniu USG jest hipoechogeny, natomiast ogniska o mieszanej echogeniczności odpowiadają rakom pierwotnym wątroby ze zmianami wstecznymi, a obraz zmiany o wyższej echogeniczności i hipoechogenym rąbku na obwodzie może sugerować rozrost HCC w guzku dysplastycznym [29]. W badaniu USG echogeniczność raka pierwotnego wątroby może być różna: od niskiej do wysokiej, poprzez obszary izoechogenne o jedynie zmienionej architektonice [30–32].

Tomografia komputerowa

Podstawowym badaniem w wykrywaniu i różnicowaniu raka wątrobowokomórkowego jest wielofazowa spiralna tomografia komputerowa (sCT, *spiral computed tomography*) [33, 34] z uzyskaniem obrazów w fazach tętnicznej, żylniej wrotnej i równowagi. Większość ognisk HCC jest dobrze widocznych w fazie tętnicznej ze względu na ich bogate unaczynienie. Relatywnie mało raków wątrobowokomórkowych jest ubogo unaczynionych i przypadki te dotyczą albo nowotworów o niskim stopniu zróżnicowania ze skąpych naczyń w obrębie guza, które dobrze obrazuje faza żylna wrotna, albo wysoko zróżnicowanych wczesnych postaci, w których nie doszło do intensywnej arteria-



Rycina 1. Dwuogniskowy rak pierwotny wątroby (HCC) w obrazach sCT po podaniu środka kontrastowego. A. Widoczne niejednorodne wzmocnienie dużego ogniska w segmencie VII prawego płata wątroby w fazie tętniczej i jednorodne wzmocnienie małego ogniska w segmencie IVa. B. W fazie żylniej wokół ogniska w segmencie VII stwierdza się torebkę rzekomą, a małe ognisko HCC nie jest widoczne. C. Dobrze widać torebkę rzekomą ogniska dużego w fazie równowagi, a ognisko satelitarne w segmencie IV jest hipodensyjne

Figure 1. Bifocal hepatocellular carcinoma (HCC) after contrast enhancement in spiral CT. A. Non-homogenous enhancement of large lesion in segment VII of liver and homogenous enhancement of small lesion in segment IVa in arterial phase. B. Pseudocapsule of lesion in segment VII is visible in portal venous phase whereas the small lesion is non-detectable. C. Pseudocapsule of large lesion is well defined in equilibrium phase and satellite lesion in segment IV is hypodense

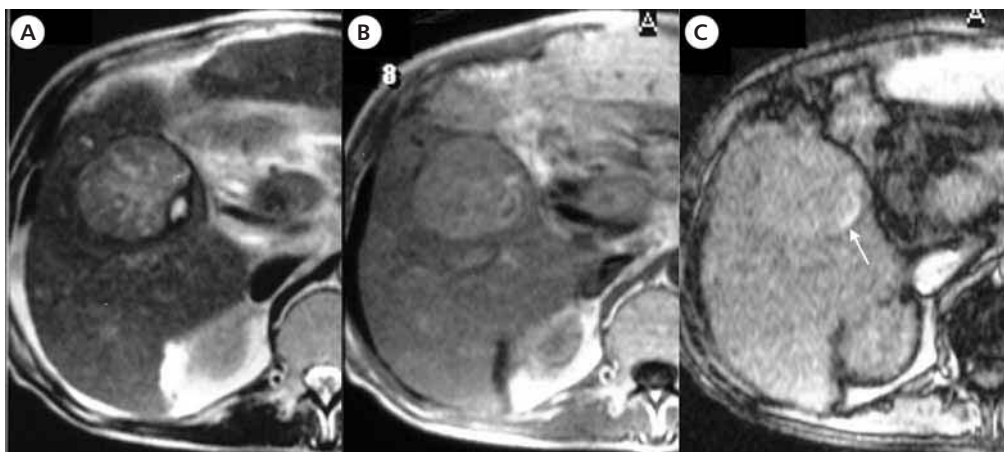
lizacji. Fazy tętnicza i żylna wykrywają przeważającą większość HCC [34]. Faza równowagi (lub opóźniona) służy ocenie dodatkowych czynników prognostycznych, takich jak obecność torebki rzekomej (ryc. 1). Faza bez kontrastu pozwala uwidocznienie występowanie zwapnień i wykorzystuje się ją głównie w ocenie skuteczności leczenia HCC metodą chemoembolizacji z zastosowaniem lipiodolu, którego wychwyt jest dobrze widoczny w badaniu natywnym.

Mimo postępu techniki CT ocenia się, że około 30–40% ognisk HCC nie jest wykrywanych w badaniu wielofazowym [35]. Dane takie zebrano na podstawie badań chorych przed przeszczepem wątroby i korelacji obrazu radiologicznego z histopatologicznym. Tomografia komputerowa w trakcie arteriogramu (CTAP, *computed tomography in arterial portography*) jest czulszą metodą wykrywania ognisk HCC, ale ze względu na znaczną liczbę wyników fałszywie pozytywnych nie znalazła szerszego zastosowania w praktyce klinicznej [36]. Analogiczną sytuację obserwuje się w badaniu CT wykonywanym w trakcie podawania środka kontrastującego bezpośrednio do tętnicy wątrobowej (CTHA, *computed tomography during hepatic arteriography*) — badanie to jest najczulszą metodą w wykrywaniu HCC dzięki dużej różnicy kontrastu pomiędzy hiperwaskularnym ogniskiem HCC a mięszkiem wątroby, ale podobnie jak CTAP swoistość tej techniki jest niska [36]. Przetoki tętniczo-żylnie są częste w przebiegu marskości wątroby i wykazują podobne wzmocnienie jak rak wątrobowokomórkowy, co może być przyczyną rozpoznania fałszywie pozytywnych [37].

Tomografia rezonansu magnetycznego

W niektórych ośrodkach badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) jest metodą z wyboru w wykrywaniu i różnicowaniu raka pierwotnego wątroby. Ogniska HCC w obrazach T1-zależnych są często hipointensywne, zaś w obrazach T2-zależnych prezentują zwykle podwyższony sygnał w przeciwieństwie do hipointensywnych guzków dysplastycznych.

Obrazy T1-zależne lepiej niż natywna sCT charakteryzują ognisko nowotworu, a zwłaszcza są czułe w wykrywaniu obszarów zwiększonej kumulacji miedzi, glikogenu, produktów przemiany hemoglobiny oraz stłuszczenia. Intensywność sygnału w obrazach T2-zależnych wzrasta wraz ze stopniem złośliwości zmiany według Ebara i wsp. [38]. Stwierdzenie ogniska o podwyższonej intensywności sygnału w obrębie guzka o niższej intensywności sygnału, czyli objawu „guzek w guzku” (*nodule within a nodule sign*), jest wysoce sugestywne dla HCC [34]. Badanie dynamiczne po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastującego (kompleksu gadolinu) przeprowadza się analogicznie do badania CT: fazę tętniczą w celu uwidocznienia zmian dobrze unaczynionych, zaś żylną wrotną do oceny ognisk ubogo unaczynionych (ryc. 2). Łagodne guzki regeneracyjne i guzki dysplastyczne unaczynione są w większym stopniu niż z żyły wrotnej w przeciwieństwie do większości przypadków HCC [39]. Dlatego wzmocnienie ogniska w fazie żylniej, które utrzymuje się do fazy równowagi, jest cechą przemawiającą za łagodnym charakterem zmiany.



Rycina 2. Rak pierwotny wątroby (postać ekspansywna) w obrazach MR. A. Niejednorodne, hiperintensywne ognisko z widoczną torebką rzekomą w obrazach T2-zależnych. B. Ognisko hiperintensywne z widoczną torebką rzekomą w obrazach T1-zależnych. C. Ognisko izointensywne w fazie równowagi badania MR. Śladowe wzmocnienie torebki rzekomej (strzałka)

Figure 2. Expansive hepatocellular carcinoma in MR images. A. Non-homogenous, hyperintense lesion with pseudocapsule in T2-weighted images. B. Hypointense lesion with pseudocapsule in T1-weighted images. C. Isointense lesion in equilibrium phase in MR. Slightly enhanced pseudocapsule is visible (arrow)

Trudności diagnostyczne stwarzają duże guzki regeneracyjne lub dysplastyczne wzmacniające się w fazie tętnicznej, a także raki pierwotne ubogo unaczynione bądź zawierające depozyty miedzi, co powoduje obniżenie intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych oraz utrudnia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych [34].

Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa

Glukoza znakowana fluorem (^{18}F -FDG) jest wychwytywana przez większość procesów złośliwych, jednakże nie stwierdza się znaczącego wzrostu gromadzenia tego znacznika w HCC. W celu poprawienia czułości i swoistości oceny pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) opracowano inne radiofarmaceutyki, takie jak octan znakowany węglem (^{11}C -octan) i cholina znakowana węglem lub fluorem (^{11}C -cholina, ^{18}F -fluorocholina).

Octan znakowany węglem (^{11}C -octan) to znacznik, który działa dwukierunkowo: wykorzystywany jest do syntezy cholesterolu i kwasów tłuszczowych, a następnie wbudowywany do błony komórkowej, bierze również udział w przemianie energii w cyklu Krebsa [40]. Stosuje się go głównie do wykrywania wysoko zróżnicowanych form HCC, które zwykle wykazują niski wychwyty FDG ze względu na niewielki metabolizm glukozy w porównaniu z mięszem wątroby [41, 42]. W przypadkach, gdy raka pierwotnego wątroby cechuje niski wychwyty ^{11}C -octanu, obserwuje się wzrost gromadzenia ^{18}F -FDG, zmiany te są najczęściej nisko zróżnicowanymi rakami [43]. Hwang

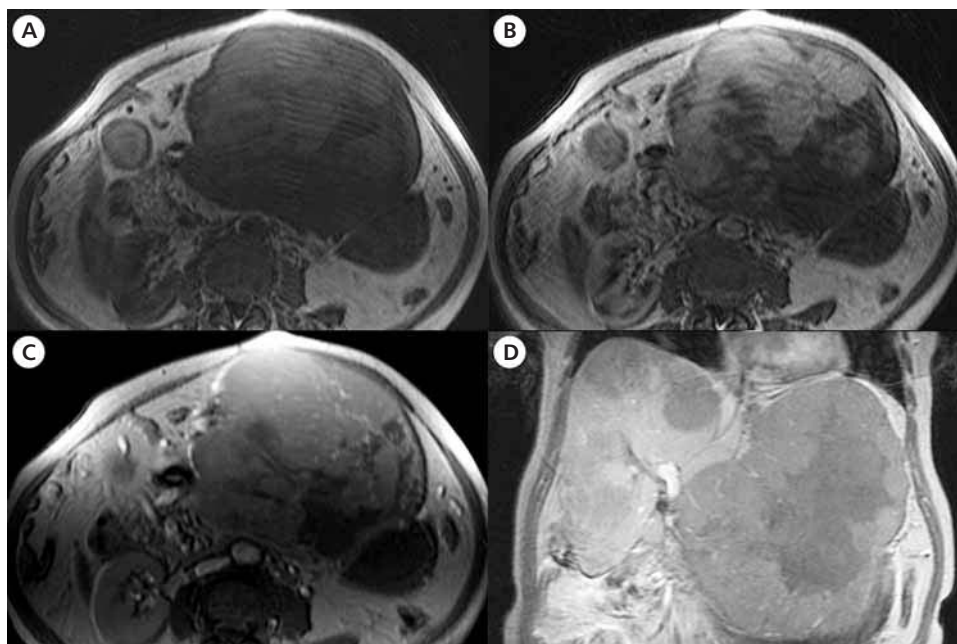
i wsp. proponują używanie w badaniach PET obu znaczników (^{18}F -FDG i ^{11}C -octanu) jako wzajemnie się uzupełniających [43]. Niestety, zastosowanie ^{11}C -choliny ograniczone jest jej czasem półtrwania wynoszącym 20 min do ośrodków posiadających cyklotrony.

Cholina znakowana izotopem fluoru cechuje się dłuższym czasem rozpadu (110 min), przez co jest bardziej dostępna. Podobnie jak octan, cholina bierze udział w metabolizmie lipidów i jest wbudowywana w błonę komórkową szybko dzielących się komórek oraz także jest wychwytywana przez wysoko zróżnicowane formy HCC. Talbot i wsp. również zaproponowali używanie dwóch uzupełniających się znaczników (^{18}F -FDG i ^{18}F -fluorocholiny) jednocześnie [44].

Glukozę znakowaną fluorem (^{18}F -FDG) można wykorzystywać do monitorowania leczenia raka pierwotnego wątroby [45].

Rak włóknisto-blaszkowy

W badaniach obrazowych raka włóknisto-blaszkowego (FLC) w około 70% przypadków stwierdza się rozległą bliznę centralną ze zwapnieniami. Częściej występuje on w lewym płacie wątroby i w momencie wykrycia jest zazwyczaj dużą, dobrze ograniczoną oraz bogato unaczynioną zmianą, wzmacniającą się w fazach tętnicznej i żyłnej wrotnej (ryc. 3). Niektórzy autorzy podają trudności w różnicowaniu tego guza z ogniskowym rozrostem guzkowym (FNH, *focal nodular hyperplasia*), co może opóźnić lub uniemożliwić postępowanie chirurgiczne [46, 47].



Rycina 3. Duże ognisko raka włóknisto-blaszkowego (FLC) w segmencie III wątroby w obrazach MR. A. Heterogenna, hipointensywna zmiana w obrazach T1-zależnych z dobrze widoczną, rozległą blizną centralną. B. Widoczne heterogenne wzmocnienie FLC w fazie tętniczej. C. Heterogenna zmiana w fazie żylniej. D. Ta sama zmiana w przekroju czołowym, w obrazie T1-zależnym, w fazie hepatocytarnej po 20 minutach od podania dożylnego Gd-EOB-DTPA (Primovist)

Figure 3. Large lesion of fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FCL) in segment III of liver in MR images. A. Heterogenous, hypointense lesion with well defined, extensive central scar in T1-weighted image. B. Heterogenous enhancement of FLC in arterial phase. C. The same lesion shows heterogenous enhancement in portal venous phase. D. The same lesion as previously in axial plane in T1-weighted image in hepatocyte-specific phase 20 minutes after intravenous Gd-EOB-DTPA (Primovist) administration

Kryteria barcelońskie

W 2000 roku w Barcelonie odbyło się pierwsze interdyscyplinarne sympozjum poświęcone diagnostyce i leczeniu raka pierwotnego wątroby, na którym opracowano kryteria rozpoznania tego nowotworu. Wyróżniono kryterium inwazyjne — cytohistologiczne oraz kryteria nieinwazyjne o charakterze radiologicznym i mieszanym (radiologiczno-biochemicznym). Badanie cytologiczne materiału uzyskanego drogą biopsji cienkoigłowej lub histologiczne biopsji, lub wycinka z guza jest standardową oceną stosowaną we wszystkich typach nowotworów. Natomiast nowatorskim podejściem było dopuszczenie możliwości rozpoznania raka pierwotnego wątroby u chorych z potwierdzoną marskością wątroby i na tej podstawie wdrożenie postępowania terapeutycznego uwzględniającego charakterystyczne cechy radiologiczne w dwóch badaniach obrazowych lub w jednym badaniu obrazowym przy współistnieniu wysokiego stężenia alfa-fetoproteiny [48].

Za nieinwazyjne radiologiczne kryterium uznano obecność hiperwaskularnego ogniska w fazie tętniczej

(silnie wzmacniającego się w fazie tętniczej) o średnicy większej od 2 cm, stwierdzonego w dwóch badaniach obrazowych (sCT, MRI, arteriografia) u chorych z potwierdzoną marskością wątroby. Kryterium mieszane obejmowało obecność hiperwaskularnego guza w fazie tętniczej większego od 2 cm w jednym badaniu obrazowym (sCT, MRI, arteriografia) z jednoczesnym współistnieniem zwiększonego stężenia AFP powyżej 400 ng/ml u pacjentów z marskością wątroby [48].

W badaniach przeprowadzonych na usuniętej wątrobie u 50 chorych z marskością wątroby zakwalifikowanych do transplantacji stwierdzono, że czułość dynamicznego badania MR jest większa niż tryfazowej tomografii komputerowej w różnicowaniu HCC i wzrasta w zmianach większych od 1 cm [49]. Ito i wsp. [50] zaobserwowali, że 85% ognisk HCC jest bogato unaczynionych w fazie tętniczej, a do wypłukiwania środka kontrastującego dochodzi w fazie żylniej wrotnej lub równowagi w przeciwieństwie do łagodnych guzków związanych z marskością, w przypadku których wzmocnienie utrzymuje się do fazy opóźnionej.

Rak pierwotny wątroby powstaje na skutek przemiany „krok po kroku” z guzka regeneracyjnego w guzek dysplastyczny o niskim i wysokim stopniu dysplazji; następnie pojawiają się pojedyncze komórki nowotworowe w guzku dysplastycznym oraz w dalszej kolejności rozwija się bardzo wczesna postać raka wątrobowokomórkowego, która przechodzi w postać pojedynczego guza [51]. Karcynogeneza współlistnieje z procesem neoangiogenezy, który jest niezbędny do wspierania szybkiego wzrostu HCC, co prowadzi do tworzenia bogatej sieci nieprawidłowych naczyń tętnicznych. Proces neowaskularyzacji skutkuje przewagą unaczynienia tętniczego nad unaczynieniem od żyły wrotnej w ogniskach raka wątrobowokomórkowego. W badaniach obrazowych unaczynienie tętnicze objawia się wzmocnieniem kontrastowym widocznym w ciągu 20–50 s od rozpoczęcia podawania środka kontrastującego, a następnie zanika. W późniejszym czasie można obserwować wzmocnienie spowodowane unaczynieniem przez żyłę wrotną, które jest typowe dla łagodnych guzków w marskości wątroby.

W 2005 roku zaktualizowano kryteria barcelońskie umożliwiające rozpoznanie raka pierwotnego wątroby u chorych z marskością wątroby na podstawie cech radiologicznych. Uznano, że aby rozpoznać raka o średnicy większej od 2 cm, wystarczający jest charakterystyczny sposób wzmocnienia w jednym badaniu obrazowym (a nie w dwóch jak w rekomendacji z 2000 roku), natomiast w przypadku raka o średnicy 1–2 cm niezbędne jest stwierdzenie hiperwaskularnego ogniska w 2 badaniach. Wśród metod rekomendowanych wymieniono ultrasonografię po podaniu środków kontrastujących dożylnie (ryc. 4) — SonoVue (Bracco Diagnostics, Stany Zjednoczone), spiralną tomografię komputerową i rezonans magnetyczny. Ponadto do kryteriów radiologicznych oprócz cechy opisującej intensywne wzmocnienie w fazie tętnicznej dołączono drugą, dotyczącą wypłukiwania środka kontrastującego z ogniska HCC w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi.

W efekcie aktualizacji kryteriów barcelońskich w 2005 roku [13] HCC u chorego z marskością wątroby można rozpoznać, gdy:

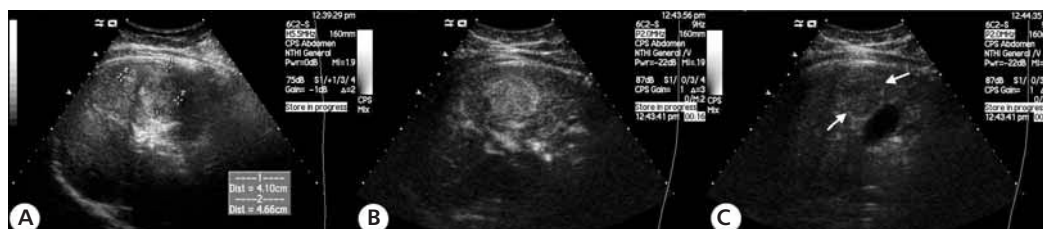
- ognisko ulega silnemu wzmocnieniu w fazie tętnicznej;
- wypłukiwanie środka kontrastującego obserwuje się w fazie żyłnej lub równowagi.

W 2010 roku nastąpiło kolejne uaktualnienie wyżej wymienionych wytycznych rozpoznania HCC, polegające na wyłączeniu ultrasonografii ze wzmocnieniem kontrastowym z metod rekomendowanych do diagnostyki tego guza, ze względu na dużą liczbę fałszywie pozytywnych rozpoznań w raku pierwotnym dróg żółciowych. Utrzymano natomiast dotychczas obowiązujące kryteria obrazowe, potwierdzając ich skuteczność [52].

Rak pierwotny wątroby ma także inne cechy ułatwiające jego rozpoznanie w badaniu MR. Należą do nich:

- hiperintensywny, często niejednorodny sygnał w obrazach T2-zależnych;
- torebka rzekoma o niskim sygnale w obrazach T2-zależnych i w fazie równowagi, obserwowana w około połowie przypadków postaci pojedynczego guza;
- niski sygnał w obrazach T1-zależnych, stwierdzany głównie w większych ogniskach.

Małe ogniska raka wątrobowokomórkowego często są niewidoczne w obrazach T1- oraz T2-zależnych i do ich wykrywania służy głównie faza tętnicza, w której ulegają silnemu wzmocnieniu. W przypadku każdego ogniska w wątrobie marskiej intensywnie wzmacniającego się w fazie tętnicznej badania CT lub MRI istnieje podejrzenie o rozrost nowotworowy. Natomiast według badań Burrela i wsp. tylko połowa z tych zmian o średnicy mniejszej niż 2 cm odpowiada HCC [53]. W rozpoznawaniu ognisk HCC o rozmiarach mniejszych niż 2 cm istotne jest wypłukiwanie środka kontrastowego w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi, które różnicuje wczesną postać HCC od guzka regeneracyjnego i dysplastycznego oraz przetok tętniczo-żylnych.



Rycina 4.A. Ognisko raka wątrobowokomórkowego w USG wątroby w prezentacji B. B. To samo ognisko hiperechogenne w fazie tętnicznej (16 s po podaniu środka kontrastowego SonoVue). C. W fazie żyłnej (54 s) i później ognisko pozostaje hipoechogenne. Publikacja dzięki uprzejmości Karoliny Markiet, GUM, Gdańsk

Figure 4.A. Hepatocellular carcinoma lesion in B mode in liver US. B. The same lesion in arterial phase (16 sec. after contrast medium SonoVue administration). C. In venous phase and latter the lesion remains hypoechoic (thanks to the courtesy of Karolina Markiet, GUM, Gdansk, Poland)

Badanie MR po podaniu środków kontrastujących hepatotropowych

W ostatnich latach, mimo ogromnego postępu w dziedzinie wielorządowych aparatów CT, obserwuje się stały wzrost roli badania MRI wątroby z wykorzystaniem środków kontrastujących o swoistości tkankowej w diagnostyce nowotworów wątroby.

Do oceny zmian ogniskowych w badaniu MRI stosuje się trzy podstawowe rodzaje środków kontrastujących, do których zalicza się związki przestrzeni zewnątrzkomórkowej, kontrasty hepatotropowe (o powinowactwie do komórki wątrobowej) oraz o powinowactwie do układu fagocytów jednojądrzastych.

Od wielu lat standardowo w diagnostyce wątroby stosuje się związki przestrzeni zewnątrzkomórkowej, na przykład Magnevist (Bayer-Schering Pharma, Niemcy), Prohance (Bracco Diagnostics, Stany Zjednoczone). Środki te podawane dożylnie penetrują z łożyska naczyniowego poprzez naczynia włosowate do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Wykorzystuje się je głównie do oceny rodzaju wzmocnienia zmian ogniskowych w badaniu dynamicznym.

Środki kontrastujące hepatotropowe to związki paramagnetyczne wychwytywane przez hepatocyty i wydzielane do żółci, z którą dostają się do przewodu pokarmowego, na przykład Gd-EOB-DTPA — Primovist (Bayer-Schering Pharma, Niemcy), Gd-BOPTA — Multihance (Bracco Diagnostics, Stany Zjednoczone) i Mn-DPDP — Teslascan (GE Healthcare, Stany Zjednoczone). Po dożylnym podaniu związku te wnikają w różnym czasie do hepatocytów, co powoduje wzmocnienie zdrowego mięszu wątroby. Fazę hepatocytarną w przypadku preparatu Primovist uzyskuje się po 10–20 min od podania środka kontrastowego, preparatu Teslascan po 20–30 min i Multihance — po 60 min. Faza ta umożliwia odróżnienie obszarów zawierających komórki wątrobowe od pozbawionych prawidłowych hepatocytów. Środki kontrastujące hepatotropowe mogą zawierać dwa różne pierwiastki paramagnetyczne: gadolin (Gd-BOPTA — Multihance oraz Gd-EOB-DTPA — Primovist) lub mangan (Mn-DPDP — Teslascan).

Środki oparte na bazie gadolinu, czyli Gd-BOPTA (Multihance) oraz Gd-EOB-DTPA (Primovist), należą do kontrastów, które oprócz właściwości hepatotropowych mają cechy związków przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Oznacza to, że można po ich podaniu wykonać badanie dynamiczne i przed fazą hepatocytarną uzyskać także fazy tętniczą, żylną wrotną, równowagi oraz ewentualnie opóźnioną. Takich właściwości nie posiada Teslascan, co znacznie ogranicza jego stosowanie.

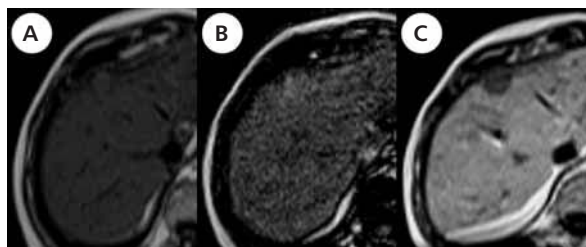
Środki kontrastujące o powinowactwie do układu fagocytów jednojądrzastych są superparamagnetykami, zawierającymi tlenek żelaza (SPIO, *superparamagnetic iron oxide*) o handlowej nazwie Resovist (Bayer-Schering

Pharma, Niemcy); wychwytywane są przez prawidłowe komórki Browicza-Kupffera w wątrobie, co prowadzi do obniżenia sygnału wątroby w obrazach T2-zależnych. Obecnie zmniejsza się zainteresowanie tymi preparatami, które nie były zarejestrowane w Polsce.

Stale rosnące znaczenie w różnicowaniu zmian ogniskowych w wątrobie i wykrywaniu HCC oraz przerzutów nowotworowych ma środek kontrastujący Gd-EOB-DTPA (Primovist). W warunkach fizjologii preparat ten powoduje silniejsze wzmocnienie mięszu wątroby w fazie hepatocytarnej niż inne oferowane na rynku środki kontrastowe ze względu na największe (50%) powinowactwo do hepatocytów. Gd-BOPTA (Multihance) w niewielkim odsetku (2–4%) wychwytywany jest przez komórki wątrobowe i wydzielany z żółcią, natomiast w pozostałej części wydzielany przez nerki.

Dodatkowe informacje o czynności komórek wątroby wnoszą faza hepatocytarna badania MR po podaniu środków kontrastujących o swoistości tkankowej (Primovist lub Multihance). Wzmocnienie w fazie hepatocytarnej dotyczy prawidłowych hepatocytów, a jego brak jest objawem występowania patologicznych komórek wątrobowych, które nie wychwytyują tego preparatu, lub obecności innych cytologicznie komórek niż hepatocyty. Sygnał większości raków pierwotnych wątroby jest niższy niż otaczającego mięszu wątroby w fazie hepatocytarnej (ryc. 5) [54, 55].

Wcześniejsze badania wskazywały na zależność pomiędzy rodzajem wzmocnienia HCC w fazie hepatocytarnej i stopniem złośliwości histologicznej guza oraz obecnością czynnych hepatocytów [56]. W niniejszym



Rycina 5. A. Ognisko raka wątrobowokomórkowego w segmencie IV wątroby w badaniu MR jest izointensywne w natywnych obrazach T1-zależnych. B. Ognisko nieznacznie hiperintensywne w fazie tętniczej po podaniu środka kontrastowego. C. Zmiana staje się wyraźnie widoczna jako hipointensywna dopiero w fazie hepatocytarnej po 20 min od podania Gd-EOB-DTPA

Figure 5. A. Lesion of hepatocellular carcinoma in segment IV is isointense in native T1-weighted MR images. B. Lesion is slightly hyperintense in arterial phase after contrast medium administration. C. The lesion becomes clearly visible as hypointense 20 minutes after Gd-EOB-DTPA administration in hepatocyte-selective phase

materiale wszystkie HCC miały niski sygnał po podaniu środka kontrastującego hepatotropowego [57]. Nie ma jednolitego zdania na temat gromadzenia Gd-EOB-DTPA (Primovist) w komórkach raka wątrobowokomórkowego. Jedni autorzy wskazują, że wychwyty Gd-EOB-DTPA może zależeć od nadmiernej ekspresji polipeptydu odpowiedzialnego za transport anionów organicznych (OATP, *organic anion transporting polypeptide*) [58], natomiast inni sugerują związek ze złośliwością histologiczną guza [59] i możliwość gromadzenia środka kontrastującego w komórkach wysoko zróżnicowanego raka. W ostatnim okresie przeważa teoria związana z OATP, który to transport jest zazwyczaj zablokowany w nowotworach złośliwych [60, 61], a na korzyść tej tezy świadczy niewielki (poniżej 5%) odsetek ognisk HCC wychytujących Gd-EOB-DTPA [62]. Faza hepatocytarna zaczyna odgrywać coraz większą rolę w różnicowaniu bardzo wczesnych postaci HCC z przetokami tętniczo-żylnymi oraz tak zwanymi zmianami FNH-podobnymi (*FNH like lesion*), a także w wykrywaniu ubogo unaczynionych ognisk HCC.

Ocenia się, że około 20% raków pierwotnych wątroby o rozmiarach mniejszych niż 2 cm nie ulega wzmocnieniu w sposób typowy w fazie tętniczej [63], natomiast większość z nich posiada niski sygnał (nie gromadzi środka kontrastującego) w fazie hepatocytarnej [64, 65]. Fakt ten wykorzystuje się w nowoczesnej wczesnej diagnostyce HCC.

Obrazowanie MR zależne od dyfuzji

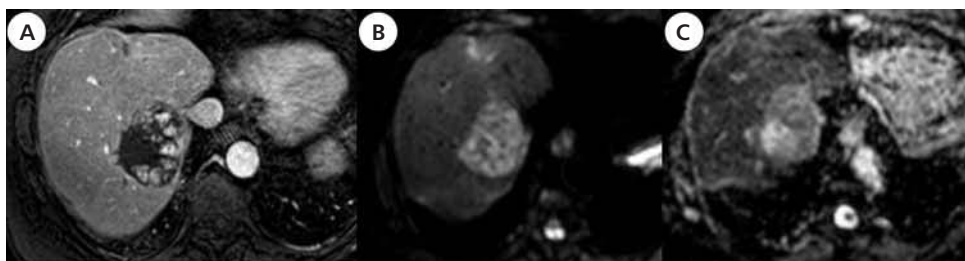
Obrazowanie zależne od dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) jest metodą diagnostyczną coraz częściej wykorzystywaną w diagnostyce onkologicznej i włączaną do protokołów badań MR. Szczególną zaletą obrazowa-

nia zależnego od dyfuzji jest jego nieinwazyjność — brak konieczności używania promieniowania jonizującego i dożylnych środków kontrastowych, co umożliwia jego bezpieczne stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek oraz uczulonych na środki kontrastujące. Technikę DWI wykorzystuje się w celu lepszej charakterystyki tkanek (różnicowania zmian łagodnych i złośliwych), w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie oraz wykrywaniu nawrotów choroby. Parametrem biofizycznym świadczącym o szybkości procesu jest współczynnik dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*), mianowany w mm^2/s , który można oceniać ilościowo na mapach parametrycznych ADC uzyskiwanych automatycznie z sekwencji DWI.

Badania prowadzone w ostatnich latach dowiodły większej skuteczności obrazowania zależnego od dyfuzji przy niższych wartościach b ($b = 15\text{--}100$) w wykrywaniu zmian ogniskowych w wątrobie w porównaniu z sekwencją T2-zależną [66, 67]. Natomiast Piana i wsp. udowodnili, że włączenie dodatkowej cechy obrazowej, opisującej hiperintensywność ogniska w sekwencji DWI do powszechnie znanych konwencjonalnych kryteriów umożliwiających rozpoznanie HCC, podnosi skuteczność badania MR u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby [68]. Inni autorzy zaobserwowali, że badanie DWI ułatwia różnicowanie HCC i guzków dysplastycznych [69]. Typowe ognisko nowotworowe prezentuje wysoki sygnał w badaniu DWI i niski na mapach ADC, co świadczy o restrykcji dyfuzji w tkance nowotworowej (ryc. 6).

Podsumowanie

W odróżnieniu od większości innych nowotworów wynik leczenia u chorych na raka pierwotnego wątroby



Rycina 6.A. Ognisko raka wątrobowokomórkowego w fazie tętniczej badania MR o nietypowym wzmocnieniu: guzkowe, obwodowe wzmocnienie od strony przyśrodkowej i grzbietowej, natomiast w części bocznej widoczny obszar martwicy. Dodatkowo przy przednim zarysie torebki wątroby widoczne ognisko HCC po doszczętnej ablacji. B. To samo ognisko raka o wysokim sygnale w sekwencji DWI ($b = 100 \text{ s}/\text{mm}^2$). C. To samo ognisko raka z cechami restrykcji na mapie ADC (obszar hipointensywny) i obszarem martwicy od strony bocznej (obszar hiperintensywny)

Figure 6.A. Hepatocellular carcinoma lesion has atypical enhancement pattern in arterial phase of MR examination: nodular-peripheral enhancement on dorso-medial side and region of necrosis on lateral side. Additionally anteriorly to this lesion another HCC lesion after complete thermoablation is located. B. presents the same lesion in DWI ($b=100 \text{ sec}/\text{mm}^2$) with high signal. C. The same HCC lesion on ADC map with diffusion restriction (hypointense) and region of necrosis on lateral side (hyperintense)

nie zależy tylko od biologii tego guza, ale także od funkcji wątroby i ogólnego stanu pacjenta [70]. Z tego powodu proces określenia stopnia rozległości tej choroby jest skomplikowany i w praktyce stosuje się kilka systemów oceny zaawansowania HCC, umożliwiających przewidywanie rokowania oraz kwalifikację do odpowiedniej terapii. Do tego celu wykorzystuje się zmodyfikowaną skalę TNM [71], Okuday [72], klasyfikację *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* [13] oraz *Cancer of the Liver Italian Program* [73]. Największą popularnością cieszy się klasyfikacja BCLC, która przyporządkowuje sposób postępowania terapeutycznego odpowiedniej rozległości guza i wydolności wątroby.

Rola badań obrazowych w ocenie HCC przed rozpoczęciem leczenia jest następująca:

- nieinwazyjne rozpoznanie HCC bez konieczności wykonywania biopsji;
- ocena wielkości, lokalizacji i liczby ognisk HCC, a także ewentualnego naciekania naczyń, obecności powiększonych węzłów chłonnych i przerzutów odległych w celu wyboru właściwej metody leczniczej;
- ustalenie nasilenia przewlekłej choroby wątroby oraz ewentualnego nadciśnienia wrotnego [74].

Dynamiczne techniki obrazowania po wzmocnieniu kontrastowym obecnie uznaje się za standardowe metody w wykrywaniu raka wątrobowokomórkowego u chorych z marskością wątroby. Jednak dokładność radiologicznego rozpoznania w dużej mierze zależy od stopnia unaczynienia tętniczego, które do pewnego poziomu wzrasta wraz z wielkością guza. Dlatego w ocenie małych ogniskach HCC znaczącą rolę odgrywa badanie MRI po podaniu środków kontrastujących hepatospecyficznych. Znaczenie DWI w diagnostyce HCC jest ciągle nieustalone.

Piśmiennictwo

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 55: 74–108.
2. El-Serag H.B., Davila J.A., Petersen N.J., McGlynn K.A. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 817–823.
3. Taylor-Robinson S.D., Foster G.R., Arora S., Hargreaves S., Thomas H.C. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979–94. *Lancet* 1997; 350: 1142–1143.
4. Krzakowski M., Zieniewicz K., Habior A. i wsp. Rak wątrobowokomórkowy — rozpoznanie i leczenie. *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5: 125–140.
5. Malkowski P., Wasiak D., Czerwiński J. Opcje terapeutyczne w raku wątrobowokomórkowym. *Gastroenterol. Pol.* 2009; 16: 333–338.
6. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C., Chien C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129–1133.
7. Beasley R.P. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942–1956.
8. Chen H.L., Chang M.H., Ni Y.H. i wsp. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996; 276: 906–908.
9. Chang M.H., Chen C.J., Lai M.S. i wsp. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1855–1859.
10. Adami H.O., Hsing A.W., McLaughlin J.K. i wsp. Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. *Int. J. Cancer* 1992; 51: 898–902.
11. Bruix J., Barrera J.M., Calvet X. i wsp. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; 2: 1004–1006.
12. Tsukuma H., Hiyama T., Tanaka S. i wsp. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1797–1801.
13. Bruix J., Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1209–1236.
14. An S.K., Chung J.W., Kim T.K. i wsp. Intrahepatic Metastasis in Hepatocellular Carcinoma Through Reversed Hepatic Venous Flow. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 175: 1673–1675.
15. Grazioli L., Gallo C., Dettori E. i wsp. Hepatocellular Carcinoma Pseudocapsule: Dynamic MRI Findings and Pathologic Correlation. *Med. Imag. Intern.* 1999; 9: 18–20.
16. Honda H., Kaneko K., Kanazawa Y. i wsp. MR imaging of hepatocellular carcinomas: effect of Cu and Fe contents on signal intensity. *Abdominal Imaging* 1997; 22: 60–66.
17. Honda H. Hepatocellular carcinoma: correlation of CT, angiographic and histopathologic findings. *Radiology* 1993; 189: 857–862.
18. Hamilton S.R., Altonen L.A. Classification of Hepatic Tumours. W: Hamilton S.R., Altonen L.A. (red.). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System.* IARC Press, Lyon 2000.
19. Krinsky G.A., Lee V.S., Theise N.D. i wsp. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology* 2001; 219: 445–454.
20. Szkarluk J., Silverman P., Charnsangave C. Imaging in the diagnosis, staging, treatment, and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180: 441–453.
21. Polański J.A. Guzy nowotworowe wątroby. Sanmedia, Warszawa 1993.
22. Ichikawa T., Federle M.P., Grazioli L. i wsp. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology* 1999; 213: 352–361.
23. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1230.
24. El-Serag H.B., Marrero J.A., Rudolph L., Reddy K.R. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1752–1763.
25. Llovet J., Bustamante J., Castells A. i wsp. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62–67.
26. Sherman M. Alpha-fetoprotein: an obituary. *J. Hepatol.* 2001; 34: 603–605.
27. Pateron D., Ganne N., Trinchet J.C.C. i wsp. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J. Hepatol.* 1994; 20: 65–71.
28. Bennett G.L., Krinsky G.A., Abitbol R.J., Kim S.Y., Theise N.D., Teperman L.W. Sonographic detection of hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhosis: correlation of pretransplantation sonography and liver explant pathology in 200 patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002; 179: 75–80.
29. Dodd G.D., Miller W.J., Baron R.L. i wsp. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as a screening technique. *American Journal of Roentgenology* 1992; 159: 727–733.
30. Bartolozzi C., Lenicioni R. Contrast-specific ultrasound imaging of focal liver lesions. Prologue to a promising future. *Eur. Radiol.* 2001; 11 (supl. 3): E13–E14.
31. Ros P.R., Menu Y., Vilgrain V. i wsp. Liver neoplasms and tumor-like conditions. *Eur. Radiol.* 2001; 11 (supl. 2): 145–165.
32. Molins I.G., Font J.M., Alvaro J.C., Navarro J.L., Gil M.F., Rodríguez C.M. Contrast-enhanced ultrasound in diagnosis and characterization of focal hepatic lesions. *World J. Radiol.* 2010; 2: 455–462.
33. Rode A., Bancel B., Douek P. i wsp. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 2001; 25: 327–336.
34. Ward J., Robinson P.J. How to detect hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Eur. Radiol.* 2002; 12: 2258–2272.

35. Lim J.H., Kim C.K., Lee W.J. i wsp. Detection of hepato-cellular carcinoma and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 175: 693–698.
36. Jang H.J., Lim J.H., Lee S.J. i wsp. Hepatocellular carcinoma: Are combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography In addition to triple-phase helical CT all necessary for preoperative evaluation? *Radiology* 2000; 215: 373–380.
37. Kim T.K., Choi B.I., Han J.K. i wsp. Nontumorous arteriportal shunt mimicking hypervascular tumour in cirrhotic liver: two-phase spiral CT findings. *Radiology* 1998; 208: 597–603.
38. Ebara M., Fukuda H., Kojima Y. i wsp. Small hepatocellular carcinoma: relationship of signal intensity to histopathologic findings and metal content of the tumor and surrounding hepatic parenchyma. *Radiology* 1999; 210: 81–88.
39. Matusi O., Kadoya M., Kameyama T. i wsp. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: Distinction based on blood supply. *Radiology* 1991; 178: 493–499.
40. Salem N., Kuang Y., Corn D. i wsp. [(Methyl)-1-(11)c]-acetate metabolism in hepatocellular carcinoma. *Mol. Imaging Biol.* 2011; 13: 140–151.
41. Hwang K.H., Choi D.J., Lee S.Y. i wsp. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [(11)C]acetate and [(18)F]FDG PET/CT: a preliminary study. *Appl Radiat. Isot.* 2009; 67: 1195–1198.
42. Iwata Y., Shiomi S., Sasaki N. i wsp. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. *Ann. Nucl. Med.* 2000; 14: 121–126.
43. Hwang K.H., Choi D.J., Lee S.Y., Lee M.K., Choe W. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [(11)C]acetate and [(18)F]FDG PET/CT: A preliminary study. *Appl. Radiat. Isot.* 2009; 67: 1195–1198.
44. Talbot J.N., Fartoux L., Balogova S. i wsp. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 1699–1706.
45. Dierckx R., Maes A., Peeters M., Van De Wiele C. FDG PET for monitoring response to local and locoregional therapy in HCC and liver metastases. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 53: 336–342.
46. Kim T., Hori M., Onishi H. Liver masses with central or eccentric scar. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2009; 30: 418–425.
47. Blachar A., Federle M.P., Ferris J.V. i wsp. Radiologists' performance in the diagnosis of liver tumors with central scars by using specific CT criteria. *Radiology* 2002; 223: 532–539.
48. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M. i wsp. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J. Hepatol.* 2001; 35: 421–430.
49. Burrel M., Llovet J.M., Ayuso C. i wsp. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034–1042.
50. Ito K., Fujita T., Shimizu A. i wsp. Multiarterial phase dynamic MRI of small early enhancing hepatic lesions in cirrhosis or chronic hepatitis: differentiating between hypervascular hepatocellular carcinomas and pseudolesions. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 183: 699–705.
51. Hussain S.M., Zondervan P.E., IJzermans J.N., Schalm S.W., de Man R.A., Krestin G.P. Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22: 1023–1036.
52. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–1022.
53. Burrel M., Llovet J.M., Ayuso C. i wsp. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034–1042.
54. Kim S.H., Kim S.H., Lee J. i wsp. Gadoteric acid-enhanced MRI versus triple-phase MDCT for the preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 192: 1675–1681.
55. Frericks B.B., Loddenkemper C., Huppertz A. i wsp. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 193: 1053–1056.
56. Saito K., Kotake F., Ito N., Ozuki T., Mikami R., Abe K., Shimazaki Y. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI for hepatocellular carcinoma: quantitative evaluation of tumor enhancement in hepatobiliary phase. *Magn. Reson. Med.* 2005; 4: 1–9.
57. Szurowska E., Tomicka-Szymańska B., Zadrożny D. i wsp. Magnetic resonance imaging with new hepatocyte-selective contrast enhancement (gadoteric acid) in the differential diagnosis of focal liver lesions: work in Progress. *Exp. Clin. Hepatol.* 2008; 4: 75–82.
58. Reimer P., Rummeny E.J., Shamsi K. i wsp. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: dose, safety aspects, and pulse sequence. *Radiology* 1996; 199: 177–183.
59. Frericks B.B., Loddenkemper C., Huppertz A. i wsp. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 193: 1053–1060.
60. Kitao A., Zen Y., Matsui O. i wsp. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR imaging — correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology* 2010; 256: 817–826.
61. Narita M., Hatano E., Arizono S. i wsp. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOBDTPA in hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* 2009; 44: 793–798.
62. Kogita S., Imai Y., Okada M. i wsp. Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur. Radiol.* 2010; 20: 2405–2413.
63. Leoni S., Piscaglia F., Golfieri R. i wsp. The impact of vascular and non vascular findings on the non invasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on EASL and AASLD criteria. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 599–609.
64. Ahn S.S., Kim M.J., Lim J.S., Hong H.S., Chung Y.E., Choi J.Y. Added value of gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2010; 255: 459–466.
65. Golfieri R., Renzulli M., Lucidi V., Corcioni B., Trevisani F., Bolondi L. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur. Radiol.* 2011; 21: 1233–1242.
66. Okada Y., Ohtomo K., Kiryu S., Sasaki Y. Breath-hold T2-weighted MRI of hepatic tumors: value of echo planar imaging with diffusion-sensitizing gradient. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1998; 22: 364–371.
67. Coenegrachts K., Delanote J., Ter Beek L. i wsp. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot diffusion-weighted echoplanar and single-shot T2 weighted turbo spin echo techniques. *Br. J. Radiol.* 2007; 80: 524–531.
68. Piana G., Trinquart L., Meskine N., Barrau V., Beers B.V., Vilgrain V. New MR imaging criteria with a diffusion-weighted sequence for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases. *J. Hepatol.* 2010; Nov 23 [Epub ahead of print].
69. Xu P.J., Yan F.H., Wang J.H., Shan Y., Ji Y., Chen C.Z. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2010; 34: 506–512.
70. Miller G., Schwartz L.H., D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2007; 16: 343–368.
71. Greene F.L., Page D.L., Fleming I.D. i wsp. *AJCC cancer staging manual.* 6th ed. Springer, Chicago 2002: 435.
72. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H. i wsp. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56: 918–928.
73. The cancer of the liver italian program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28: 751–755.
74. Miller G., Schwartz L.H., D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2007; 16: 343–368.