



# CORRELACIÓN DEL RESULTADO HISTOPATOLÓGICO Y HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS EN PACIENTES CON LESIONES HEPÁTICAS SOSPECHOSAS DE MALIGNIDAD.

CORRELATION OF HISTOPATHOLOGICAL RESULTS AND TOMOGRAPHIC FINDINGS IN PATIENTS WITH LIVER LESIONS SUSPICIOUS FOR MALIGNANCY.

Luis Pablo Valencia Montiel <sup>1,3a</sup>, Jorge Roberto Hernández Santos <sup>2b</sup>, Arturo García-Galicia <sup>1c</sup>,  
Álvaro José Montiel-Jarquín <sup>1d</sup>, Diana López García <sup>1a</sup>, Maricarmen Tapia Venancio <sup>1a</sup>, Nancy Rosalía Bertado-Ramírez <sup>1f</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer hepático es la séptima neoplasia más frecuente a nivel mundial y la segunda causa de mortalidad asociada directamente a cáncer. En México presenta una incidencia del 3.9% en toda la población. A pesar de que la tomografía axial computada es el estudio diagnóstico inicial de elección, el diagnóstico final se establece con el estudio anatomopatológico de la lesión. **Objetivo:** Correlacionar los hallazgos tomográficos con el resultado histopatológico en pacientes con lesiones hepáticas con sospecha de malignidad, a los que se les tomó biopsia dirigida por USG. **Métodos:** Estudio descriptivo, de correlación, retrolectivo, homodémico y unicéntrico. El tiempo de estudio fue de septiembre 2021 a febrero 2022. Se seleccionó a pacientes mayores de 18 años con lesiones hepáticas sospechosas de malignidad, a los que se les realizó tomografía y biopsia guiada por ultrasonido. Se utilizó pruebas de Shapiro-Wilk (de normalidad) y se utilizó  $\chi^2$  para un análisis de asociación de variables categóricas. **Resultados:** Se incluyeron a 24 pacientes, a los cuales se les realizó tomografía y biopsia de lesión, encontrando un tamaño promedio de las lesiones de 2.39cm. Los resultados de la correlación entre el diagnóstico tomográfico y el diagnóstico histopatológico definitivo no tuvieron significancia estadística  $p=0.069$ . **Conclusión:** No se encontró correlación significativa entre el estudio histopatológico y los hallazgos tomográficos en lesiones hepáticas sugerentes de malignidad.

**Palabras clave:** Neoplasias hepáticas; Biopsia; Tomografía computarizada por rayos X. (Fuente: DeCS- BIREME)

## ABSTRACT

**Introduction:** Liver cancer is the seventh most common neoplasm worldwide and the second cause of mortality directly associated with cancer. In Mexico it has an incidence of 3.9% in the entire population. Although computed tomography (CT) is the imaging study of choice, the final diagnosis is established with the anatomopathological study of the lesion. **Objective:** Correlate the tomographic findings with the histopathological result in patients with liver lesions with suspicion of malignancy, who underwent USG-guided biopsy. **Methods:** Descriptive, correlation, retrolective, homodemographic and single-center study. The study period was from September 2021 to February 2022. Patients older than 18 years with liver lesions suspicious of malignancy were selected and underwent Computed Axial Tomography and ultrasound-guided biopsy. Shapiro Wilk tests (for normality) were used and chi-square was used for an analysis of association of categorical variables. **Results:** Twenty-four patients were included, who underwent Tomography and lesion biopsy, finding an average size of lesions of 2.39cm. The results of the correlation between the tomographic diagnosis and the definitive histopathological diagnosis did not have statistical significance  $p=0.069$ . **Conclusion:** No significant correlation was found between the histopathological study and tomographic findings in liver lesions suggestive of malignancy. (sn.)

**Keywords:** Hepatic neoplasms; Biopsy; X-ray computed tomography. (Source: MESH-NLM)

<sup>1</sup> Dirección de Educación e Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla de Zaragoza, México.

<sup>2</sup> División de Radiología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla, Centro Médico Nacional "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla de Zaragoza, México.

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla de Zaragoza, México.

<sup>a</sup> Médico General

<sup>b</sup> Médico especialista en Imagenología

<sup>c</sup> Médico especialista en Pediatría. Maestro en Ciencias Médicas e Investigación

<sup>d</sup> Médico especialista en Cirugía General. Maestro en Ciencias Médicas e Investigación

<sup>f</sup> Médica especialista en Neurología

Citar como: Valencia Montiel LP, Hernández Santos JR, García-Galicia A, Montiel-Jarquín AJ, López García D, Tapia Venancio M, Bertado-Ramírez NR. Correlación del resultado histopatológico y hallazgos tomográficos en pacientes con lesiones hepáticas sospechosas de malignidad. Rev Fac Med Hum. 2024;24(1):65-72. doi:10.25176/RFMH.v24i1.6012

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





## INTRODUCCIÓN

El cáncer hepático es la séptima neoplasia más frecuente a nivel mundial, en 2020 la Organización Mundial de la Salud reportó una incidencia del 4.7% y la segunda causa de mortalidad<sup>(1,2)</sup>. En América Latina y el Caribe la incidencia es de 2.7%. México la reporta en 3.9% en toda la población, con predominio del sexo masculino de 4.1%<sup>(3)</sup>. Los principales factores de riesgo son: infección por el virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, alcoholismo e hígado graso no alcohólico, diabetes 2, obesidad y edad mayor de 60 años<sup>(6,7)</sup>. También factores tan diversos como hipertensión arterial sistémica, pancreatitis, apnea del sueño, osteoartritis, trasplante hepático y hepatitis autoinmune se asocian a la aparición de cáncer hepático<sup>(8,9)</sup>.

Al inicio la enfermedad es asintomática. En el caso del carcinoma hepatocelular, los síntomas precoces se asocian a cirrosis hepática en más del 60%<sup>(10)</sup>. La sintomatología en etapas avanzadas comprende dolor abdominal, pérdida de peso, sensación de saciedad temprana, masa palpable en epigastrio y, en ocasiones, síndromes paraneoplásicos que cursan con hipoglucemia, eritrocitosis, hipercalcemia, diarrea y afecciones cutáneas<sup>(10)</sup>. En cambio, en colangiocarcinoma que obstruye el dren biliar, la sintomatología puede ser: dolor abdominal (50%), pérdida de peso (40%), fiebre (20%), ictericia, prurito, coluria y heces con coloración entre rojiza y café. La presencia de ictericia significa que la enfermedad ha avanzado. Esta es la variante más agresiva del cáncer hepático<sup>(11,12)</sup>.

En pacientes con factores de riesgo para cáncer hepático se indican periódicamente estudios de imagenología para detectar oportunamente lesiones cancerígenas. Las asociaciones Americana, Europea y del Pacífico asiático indican: ultrasonido, marcadores tumorales séricos y tomografía en portadores de cirrosis, hepatitis B, en espera de trasplante hepático, hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 50<sup>(13)</sup>. La sospecha de malignidad en una lesión hepática indica la realización de resonancia magnética, que muestra imágenes claras del tumor y permite clasificarlo en intrahepático o extrahepático, y éste en hiliar o perihiliar<sup>(20)</sup>. El ultrasonido (USG) tiene una sensibilidad y especificidad variables, por lo que ante la duda o un hallazgo anormal se realice tomografía axial computada (TAC). La colangio pancreatografía por

resonancia magnética se realiza para definir la localización del tumor, extensión y otros detalles que sirvan para el tratamiento<sup>(21,22,23)</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico de cáncer hepático se estadia para plantear el tratamiento médico y quirúrgico. La clasificación propuesta por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) estadia el cáncer hepático, es la más popular y sus definiciones establecidas en la octava edición del año 2017 se encuentran vigentes. La AJCC es una clasificación TNM donde T es el tamaño del tumor, N la presencia de nódulos y M la existencia de metástasis<sup>(24,25)</sup>. El uso de TAC ha sido validado por ocho asociaciones como el primer estudio diagnóstico de elección en sospecha de cáncer hepático, debido a que ayuda a definir las pautas para el seguimiento y el tratamiento médico y quirúrgico<sup>(26,27)</sup> sin embargo hay pocas pautas que condicionen una sensibilidad y especificidad entre los hallazgos por TAC y el estudio anatomopatológico. Fuera de esa característica no existen estudios que exploren la correlación entre los hallazgos tomográficos con el resultado histopatológico en pacientes con lesiones hepáticas sospechosas de malignidad<sup>(28)</sup>.

## MÉTODOS:

Se realizó un estudio analítico, de correlación, de 2021 a 2022. Se efectuó en pacientes con lesiones hepáticas sospechosas de malignidad por TAC a los que se les realizó biopsia percutánea guiada por ultrasonido, atendidos en un hospital terciario de Puebla, México. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con lesiones hepáticas sospechosas de malignidad, y que además se les realizó biopsia de dichas lesiones. Se excluyeron pacientes que ya habían recibido tratamiento oncológico, y se eliminaron los que solicitaron salir del estudio y que fallecieron durante la realización del mismo.

Se realizó una hoja de recolección de datos para recopilar la información de los pacientes en la que se incluyeron las variables: sexo, edad, factores de riesgo, diagnóstico por TAC y por histopatología, fase de realce en TAC, ubicación del tumor por TAC y segmento que afectaba la lesión, tamaño del tumor y los días que transcurrieron entre la realización del estudio de imagen y la toma de la biopsia. Una vez que se reunieron a los pacientes que cumplieron los criterios





de inclusión, se obtuvo una población a conveniencia del investigador de 24 pacientes. Para el análisis estadístico se calcularon frecuencias y porcentajes, se utilizaron medidas de tendencia central en las que se incluyó la media, la mediana y la moda, así como medidas de dispersión conformadas por mínimo, máximo y desviación estándar.

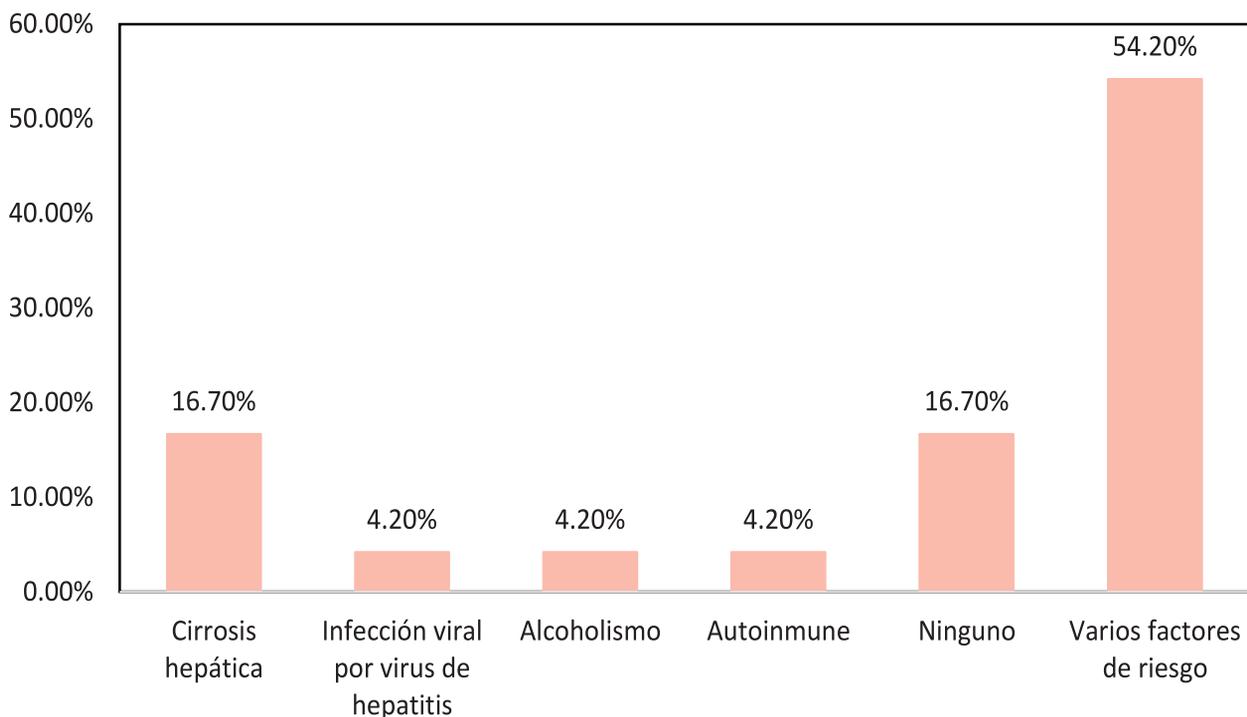
Se utilizó pruebas de Shapiro Wilk (de normalidad), obteniendo una distribución normal ( $p > 0.5$ ). Se utilizó 2 para un análisis de asociación de variables categóricas, obteniendo  $p > 0.05$ . Se realizó una base de datos en el procesador estadístico IBM SPSS Statistics pack versión 25, se introdujeron todas las variables y los resultados de estas, se introdujeron en lenguaje numérico. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud. En todo momento se

conservó el anonimato de los pacientes participantes y los datos fueron utilizados únicamente con fines científicos.

## RESULTADOS

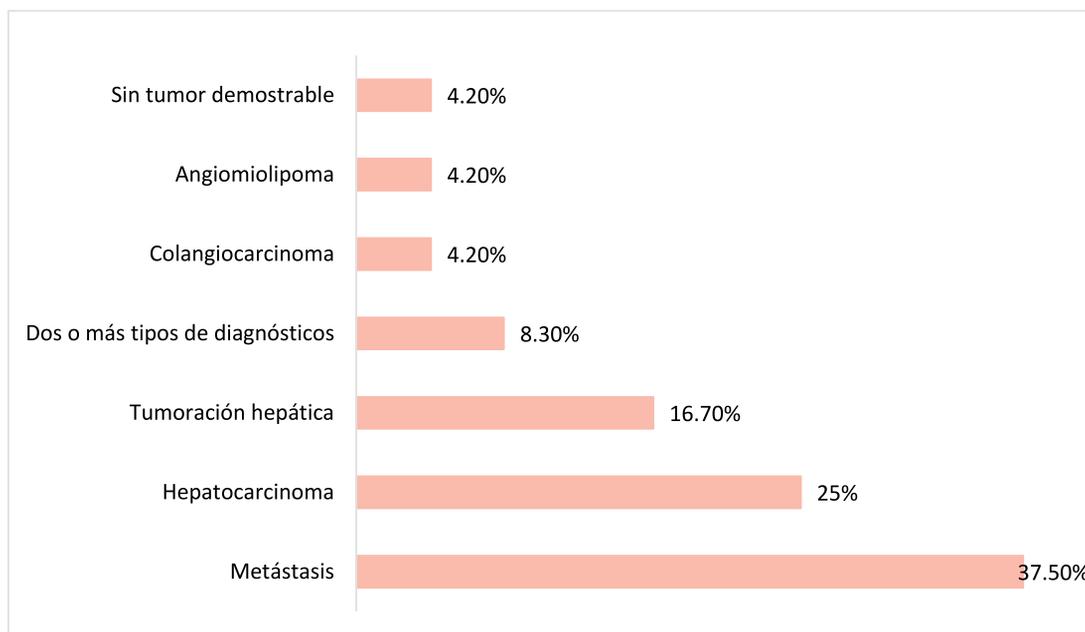
De una población total de 24 pacientes, se obtuvo que 10 (41.70%) fueron hombres y 14 (58.3%) mujeres, la media de edad fue de 57.54 años. La media de días que pasaron entre la realización de ambos estudios fue de 23.50 días con una desviación estándar de 12.56 días, el tiempo que transcurrió fue de 2 días y el máximo de 50 días. El tamaño de la lesión promedio fue de 2.39cm por medio de tomografía y lesión obtenida por biopsia. La presencia de comorbilidades en la población muestra fue cirrosis hepática, con una prevalencia de 16.70%, sin embargo, la mayoría de los pacientes poseía uno o más comorbilidades obteniendo 54.20% de prevalencia.

**Gráfica 1.** Comorbilidades asociadas a cáncer hepático.



El diagnóstico tomográfico más frecuente fue metástasis en primer lugar  $n=9$  (37.50%), seguido de hepatocarcinoma 6 (25%) y en tercer lugar

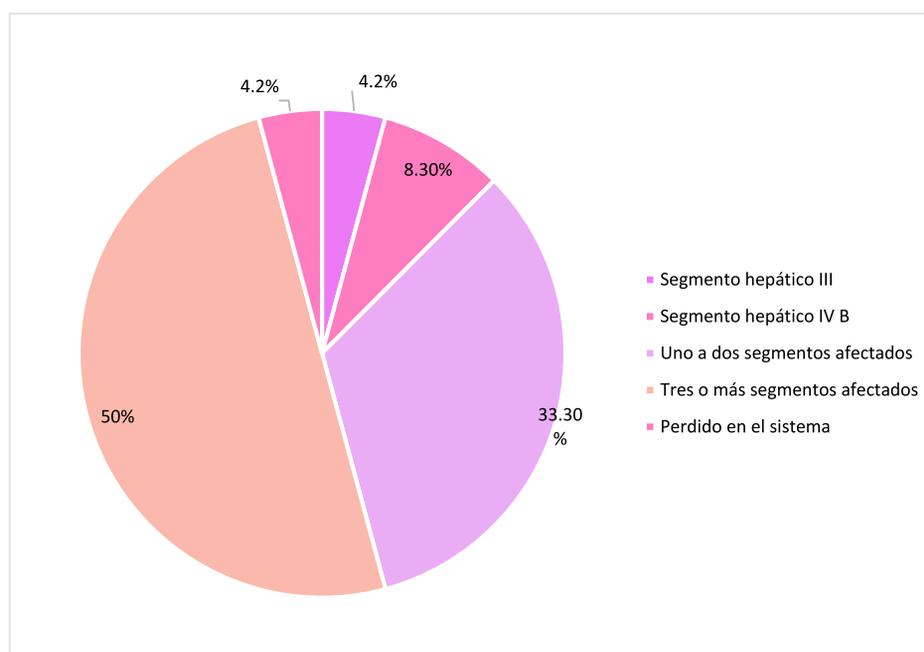
tumoración hepática 4 (16.70%), el resto de los diagnósticos se expresan en la gráfica 2.

**Gráfica 2.** Diagnósticos tomográficos.

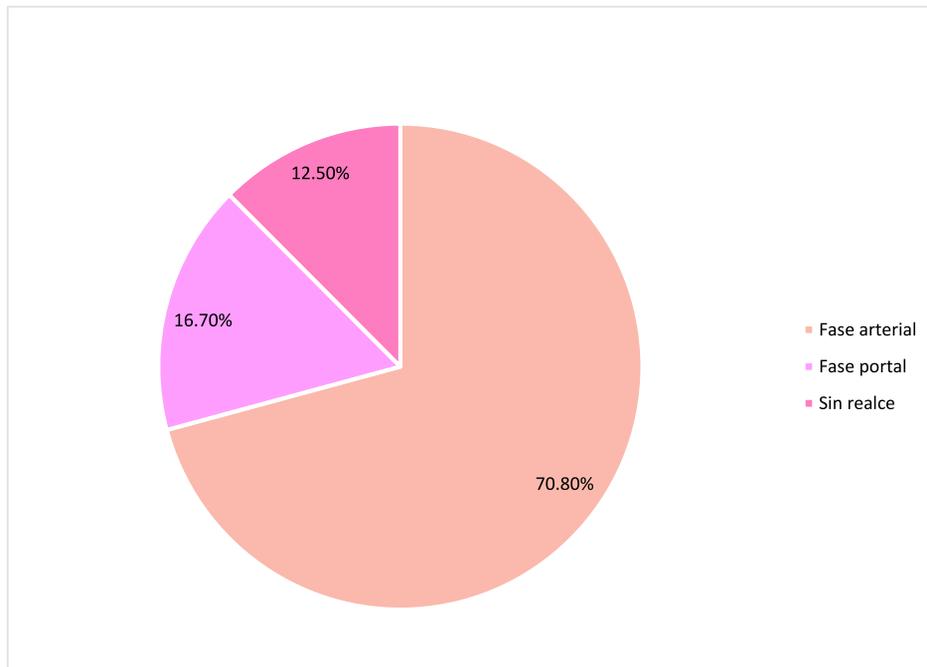
ARTÍCULO ORIGINAL

En cuanto a los segmentos hepáticos, la mayoría de los pacientes tenía tres o más segmentos de hígado afectados por el tumor 12 (50%), solamente un paciente no tenía ningún segmento afectado debido a que no

se pudo demostrar la presencia del tumor por TAC y la fase que tuvo mayor realce por la tumoración fue la fase arterial 17 (70.80%) (Ver gráfica 3 y 4).

**Gráfica 3.** Segmentos hepáticos afectados.

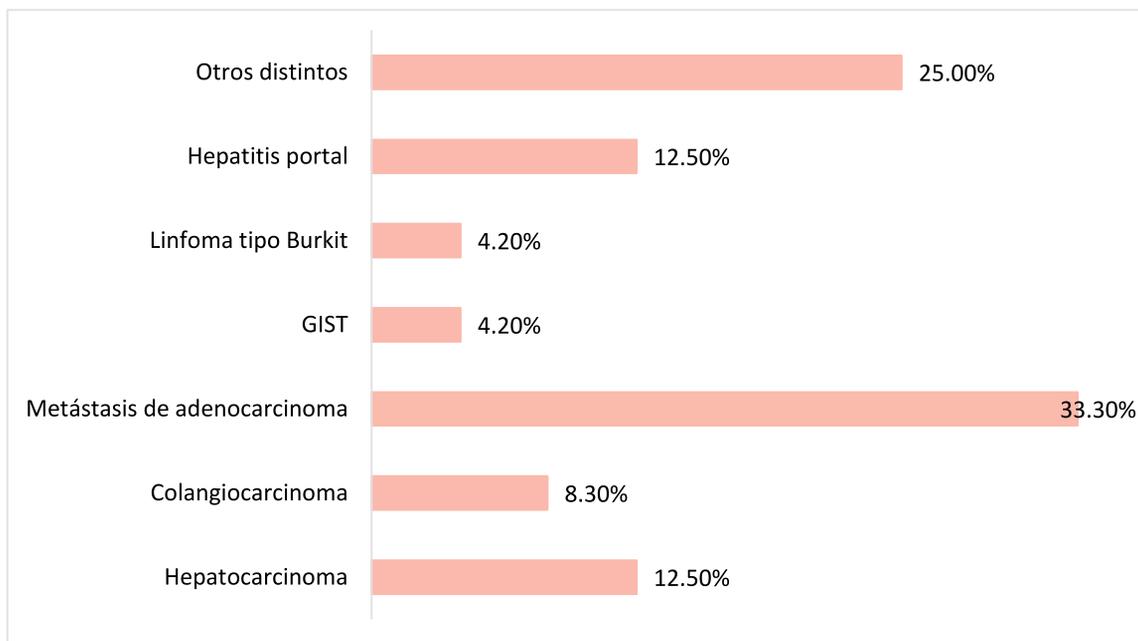
**Gráfica 4.** Fase de realce de la tumoración.



De las lesiones hepáticas de los 24 pacientes 15 (62.50%) resultaron positivas a malignidad mientras que 9 (37.50%) tuvieron un resultado negativo a

malignidad, el principal diagnóstico histopatológico fue metástasis de adenocarcinoma 8 (33.30%), el resto de los diagnósticos se observan a continuación.

**Gráfica 5.** Resultado histopatológico.



Los resultados de la correlación entre el diagnóstico tomográfico y el diagnóstico histopatológico definitivo no tuvieron significancia estadística  $p=0.10$  y la correlación fue de 0.61 lo que determina una correlación débil.



## DISCUSIÓN

A pesar de que el estudio por TAC es ideal para el diagnóstico de cáncer hepático es necesario distinguir las características de un tumor primario y un sitio de metástasis independientemente de la clínica que presente el paciente, para esto se han realizado diversos estudios para poder distinguirlo y se concluye que un tumor primario se establece más frecuentemente en el segmento 8 del hígado mientras que las metástasis se expresan en el segmento 5<sup>(29,30)</sup>. En lesiones mayores de 2 cm, la TAC se considera el estándar de oro para la detección de neoplasias hepáticas malignas con precisión diagnóstica de casi el 100%, sin embargo, cuando la lesión es menor su sensibilidad disminuye hasta el 60% aproximadamente<sup>(31)</sup>.

Se analizó a un total de 24 pacientes con lesiones hepáticas sospechosas de malignidad por un periodo de seis meses, obteniendo una edad media de 57.54 años, correspondiendo la mayoría al género femenino lo que coincide con las guías internacionales de cáncer hepático y de la vía biliar cuya predisposición por el género aumenta en mujeres después de los 50 años, pero difiere de lo que se ha reportado en otros estudios descriptivos de lesiones hepáticas donde casi el 60% de la población son hombres<sup>(22,32,33)</sup>. Por otro lado, la mayoría de la población incluida contaba con una variedad de comorbilidades, sin embargo, al analizarlos de manera aislada la presencia de cirrosis hepática fue la característica que más predominó y se estima que hasta el 80% de los pacientes alrededor del mundo que padece o padeció carcinoma hepatocelular cuentan con este antecedente<sup>(34)</sup>.

Otra comorbilidad reportada como causa fundamental en la aparición del cáncer hepático es la infección previa por Virus de Hepatitis B y C el cual durante mucho tiempo se consideró como factor principal desencadenante de esta neoplasia, sin embargo, en esta población los porcentajes alcanzaron el 4.20% del total de la muestra incluida<sup>(35,36)</sup>. En cuanto a los estudios de imagen, el método de imagen principal que se utiliza es el ultrasonido por su costo bajo, sin embargo, la sensibilidad y la especificidad que ofrece es inferior a otras técnicas de imagenología como la TAC sin embargo, por su clara dificultad en lesiones <1cm se sugiere que se realice además una biopsia de la lesión para confirmar los hallazgos tal como se hizo en este estudio<sup>(37)</sup>.

De igual manera en cuanto a las características que se obtienen por imagen se puede diagnosticar hepatocarcinoma, por ejemplo, si en la TAC el principal hallazgo es un realce en la fase arterial hepática sumado a un lavado en la fase portal se puede confirmar la presencia de una lesión neoplásica, no obstante, en este estudio solamente el 12.5% de la población tuvo esta característica más del 60% no tuvo realce por lo que si fue necesario realizar en todos los pacientes la confirmación por medio de biopsia hepática<sup>(37)</sup>. En cuanto a los segmentos hepáticos, la mayoría de los pacientes tuvieron más de un segmento afectado por la lesión esto debido al tamaño promedio de las lesiones de 2.39 centímetros mientras que el tamaño máximo de tumor encontrado en pacientes que conformaron la muestra de este estudio fue de 3 centímetros.

Por otro lado, en lo que respecta al estudio de histopatología los principales tipos de lesiones neoplásicas que se diagnostican son el colangiocarcinoma y el carcinoma hepatocelular siendo este último el más común de los dos<sup>(38)</sup>. Al correlacionar los hallazgos que se obtuvieron por tomografía axial computarizada y por histopatología en las lesiones hepáticas sospechosas de malignidad se encontró que el diagnóstico principal dado por estas dos herramientas fue de hepatocarcinoma (25%), por otro lado, en cuanto al colangiocarcinoma visualizado por TAC únicamente se demostró en el 4.2% de la población, lo que difiere bastante con la biopsia la cual se demostró en un 8.3%.

Al colocar los resultados en la tabla de contingencia para evaluación de pruebas diagnósticas, se tomó en consideración la tomografía axial computarizada en la parte superior de la tabla y el estudio anatomopatológico obtenido por biopsia guiada por USG, en el cual en cada columna se representó a los casos positivos a malignidad obtenidos en ambos estudios y en cada fila la sospecha de malignidad.

Sumado a lo anterior, las posibilidades diagnósticas de ambas técnicas auxiliares en el diagnóstico de patologías neoplásicas no fueron los mismos y no hubo una diferencia significativa entre la sospecha diagnóstica que es dada por el estudio de imagenología en este caso la TAC y el estudio de confirmación que es la toma de biopsia para posterior estudio de anatomía patológica.





Dentro de las limitantes del estudio de se encuentra que el tamaño de la muestra es menor a comparación con estudios previos, sin embargo, esta limitante no impidió que se cumpliera con los objetivos del estudio.

## CONCLUSIÓN

No se encontró correlación significativa entre el estudio histopatológico y los hallazgos tomográficos en lesiones hepáticas sugerentes de malignidad.

**Contribuciones de autoría:** Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Financiamiento:** Los autores no recibieron ayuda o financiación para el presente trabajo.

**Recibido:** 24 de Octubre, 2023.

**Aprobado:** 08 de Abril, 2024.

**Correspondencia:** Álvaro José Montiel-Jarquín.

**Dirección:** Calle 2 norte # 2004. Colonia Centro. CP 72000. Puebla, Pue.

**Teléfono:** +52 (222) 2424520 extensión 61315. **Teléfono móvil:** +521 2222384907

**Correo electrónico:** [dralmoja@hotmail.com](mailto:dralmoja@hotmail.com)

## REFERENCIAS

- McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2021 Jan 24;73(S1):4–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31288>
- World Health Organization. Top cancer per country, estimated number of new cases in 2020 [Internet]. Global Cancer Observatory. 2020. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group)
- World Health Organization. Estimated number of new cases [Internet]. Global Cancer Observatory. 2020. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=484&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group](https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=484&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group)
- An L, Zeng HM, Zheng RS, Zhang SW, Sun KX, Zou XN, et al. Liver cancer epidemiology in China, 2015. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2019;41(10):721–7.
- World Health Organization. Estimated number of deaths in 202 [Internet]. Global Cancer Observatory. 2020. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=484&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group](https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=484&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group)
- Yang WS, Zeng XF, Liu ZN, Zhao QH, Tan YT, Gao J, et al. Diet and liver cancer risk: A narrative review of epidemiological evidence. *Br J Nutr*. 2020;124(3):330–40.
- Hochstetler C, McMillian N, Schonfeld R. Hepatobiliary Cancers. *Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2022 Sep;1. Available from: <https://nccn.org/view/journals/inccn/4/8/article-p728.xml>
- Sohn W, Lee HW, Lee S, Lim JH, Lee MW, Park CH, et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A system-atic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2020;27(1):157–74.
- Pauff SM, Miller SC. NIH Public Access. *JAMA* [Internet]. 2011;17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
- Schwartz J, Carithers R, Sirlin C. Clinical features and diagnosis of retinoblastoma. *UpToDate*. 2021.
- Lowe RC, Anderson C, Kowdley K. Clinical manifestations and diagnosis of cholangiocarcinoma Author. *UpToDate*. 2020.
- Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Sep 30;17(9):557–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
- Yang JD, Heimbach JK. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *BMJ* [Internet]. 2020 Oct 26; Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m3544>
- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Apr 11;380(15):1450–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.510280436>
- Maennich D, Marshall L. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2021 Dec 21;7(1):7. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-021-00245-6>
- Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2021 Dec 21;7(1):6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- Piñero F, Dirschwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells* [Internet]. 2020 Jun 1;9(6):1370. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/6/1370>
- Buckholz AP, Brown RS. Cholangiocarcinoma Diagnosis and Management. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2020 Aug;24(3):421–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326120300301>
- Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int* [Internet]. 2019 May 25;39(S1):98–107. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14086>
- Goeppert B. Cholangiokarzinome – Übersicht zur aktuellen anatomischen, histomorphologischen und morphomolekularen Klassifikation. *Pathologe* [Internet]. 2020 Sep 5;41(5):488–94. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00292-020-00808-6>
- Dondossola D, Ghidini M, Grossi F, Rossi G, Foschi D. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2020 Jul 7;26(25):3542–61. Available from: <https://www.wjnet.com/1007-9327/full/v26/i25/3542.htm>
- National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary cancers. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol*. 2022;1.
- Zarębska I, Gzil A, Dursiewicz J, Jaworski D, Antosik P, Ahmadi N, et al. The clinical, prognostic and therapeutic significance of liver cancer stem cells and their markers [Internet]. Vol. 45, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021. p. 101664. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210740121000437>
- Rastogi A. Changing role of histopathology in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep 21;24(35):4000–13. Available from: <http://www.wjnet.com/1007-9327/full/v24/i35/4000.htm>



25. Karadag Soyulu N. Update on Hepatocellular Carcinoma: a Brief Review from Pathologist Standpoint. *J Gastrointest Cancer* [Internet]. 2020 Dec 26;51(4):1176–86. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12029-020-00499-5>
26. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, et al. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6041–52.
27. Xu X, Zhang HL, Liu QP, Sun SW, Zhang J, Zhu FP, et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2019;70(6):1133–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.023>
28. Krishan A, Mittal D. Ensembled liver cancer detection and classification using CT images. *Proc Inst Mech Eng Part H J Eng Med* [Internet]. 2021;235(2):232–44. Available from: <https://doi.org/10.1177/0954411920971888>
29. Wang X, Liu L, Ma N, Zhao X. Computed Tomography Image Feature under Intelligent Algorithms in Diagnosing the Effect of Humanized Nursing on Neuroendocrine Hormones in Patients with Primary Liver Cancer. Rajakani K, editor. *J Healthc Eng* [Internet]. 2021 Oct 6;2021:1–11. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jhe/2021/4563100/>
30. Kim TH, Kim SY, Tang A, Lee JM. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(3):245–63.
31. Kircher A, Bongartz G, Merkle EM, Zech CJ. Rationale Schnittbildgebung des hepatozellulären Karzinoms. *Radiologe* [Internet]. 2014 Jul 12;54(7):664–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00117-014-2652-4>.
32. Larbi A, Orliac C, Frandon J, Pereira F, Ruyer A, Goupil J, et al. Detection and characterization of focal liver lesions with ultra-low dose computed tomography in neoplastic patients. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2018 May;99(5):311–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211568417302838>
33. Cathomas M, Mertineit N, Kim-Fuchs C, Lachenmayer A, Maurer MH. Value of MRI/CT Image Fusion for Targeting “invisible” Lesions in Stereotactic Microwave Ablation (SMWA) of Malignant Liver Lesions: A Retrospective Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2020 Oct 8;43(10):1505–14. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00270-020-02565-8>
34. Nakamura Y, Higaki T, Honda Y, Tatsugami F, Tani C, Fukumoto W, et al. Advanced CT techniques for assessing hepatocellular carcinoma. *Radiol Med* [Internet]. 2021 Jul 5;126(7):925–35. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11547-021-01366-4>
35. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Oct 22;16(10):589–604. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0186-y>
36. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Apr 21;18(4):223–38. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41575-020-00381-6>
37. Jiang H-Y, Chen J, Xia C-C, Cao L-K, Duan T, Song B. Noninvasive imaging of hepatocellular carcinoma: From diagnosis to prognosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Jun 14;24(22):2348–62. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i22/2348.htm>
38. Mejia JC, Pasko J. Primary Liver Cancers. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2020 Jun;100(3):535–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610920300268>