

Hepatosellüler karsinomda radyolojik algoritma ve görüntüleme yöntemleri

Ahmet Küçükapan¹, Suat Keskin², Zeynep Keskin³, Necdet Poyraz²

¹Bozüyük Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği, Bilecik

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

³Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Konya

Radyolojik görüntülemenin amacı hepatosellüler karsinomu erken evrede tespit etmektir. Bunun amacı lezyonu küratif tedavi evresinde yakalayabilmektir. Son yıllarda özellikle küçük karsinomların erken tespit edilebilmesi için fazlaca çaba sarf edilmektedir. Bu derlemenin amacı hepatosellüler karsinomların tespiti ve tanımlanmasında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, radyonüklid görüntüleme, pozitron emisyon tomografi ve dijital subtraksiyon anjiyografi gibi invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin etkinliğini belirlemektir.

Anahtar sözcükler: Hepatosellüler karsinom, erken evre, görüntüleme yöntemleri

Radiological algorithm and imaging modalities in hepatocellular carcinoma

The purpose of diagnostic imaging is to detect HCC at an early stage, when curative options are available. In recent years, there have been many efforts to improve early detection of small HCC. The purpose of this review is to describe the pertinent findings of HCCs in non-invasive, diagnostic imaging, including ultrasound, computed tomography, magnetic resonance, radionuclide scanning, positron emission tomography and digital subtraction angiography imaging techniques.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, early stage, imaging modalities

Giriş

Hepatosellüler karsinom (HCC) tanısında temel olarak radyolojik modaliteler, biyopsi ve alfa fetoprotein (AFP) serolojisinden faydalanılır. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda tarama amaçlı yapılan tetkiklerde veya rastlantısal olarak karaciğerde kitle saptanması durumunda kitlenin boyutuna göre bir tanı algoritması oluşturulmuştur (Şekil 1).

Takip amaçlı yapılan ultrasonografide, <1 cm nodül saptanması durumunda, 3 ve 6 ay aralıklarla ultrasonografi (USG) takibi gerekmektedir. 2 yıllık takip sonucunda kitle boyutunda değişiklik yoksa hasta rutin takiplerle kontrol edilmelidir. Sirotik karaciğerin USG taramasında ortaya çıkan >1 cm nodül saptanması durumunda ileri tetkik amaçlı 4-fazlı çok kesitli dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ya da dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Eğer lezyon HCC açısından tipik özelliklere (arteriyel fazda hipervasküler görünüm, portal veya geç fazda kontrast kaybı) sahip ise HCC tedavisine başlanmalıdır. Eğer bulgular HCC ile uyumlu değilse kontrastlı MRG uygulanmalıdır veya lezyondan biyopsi alınmalıdır.

Eğer biyopsi sonucu negatifse lezyon 3-6 ay aralıklarla takip edilmelidir. Bu sürede nodül kaybolabilir, büyüyebilir ve tipik HCC özelliklerini gösterebilir. Eğer lezyon büyür ancak tipik HCC görünümü vermezse biyopsinin tekrarı önerilir (1).

Eğer biyopsi sonucu negatifse lezyon 3-6 ay aralıklarla takip edilmelidir. Bu sürede nodül kaybolabilir, büyüyebilir ve tipik HCC özelliklerini gösterebilir. Eğer lezyon büyür ancak tipik HCC görünümü vermezse biyopsinin tekrarı önerilir (1).

Ultrasonografi

Karaciğer sirozu bulunan yüksek riskli hastalarda uzun yıllardır USG AFP ile birlikte temel tarama yöntemini oluşturmaktadır (2). Son yıllarda dijital teknoloji ve yazılım teknolojisindeki ilerlemeye paralel olarak USG'de görüntü kalitesi ve rezolüsyon belirgin artmıştır. Bu sayede karaciğer parankimindeki hafif değişimlerin ve küçük nodüllerin tespiti daha kolaylaşmıştır. Doku harmonik görüntüleme (THI) gibi yeni teknikler sayesinde USG'de görüntü kalitesi artmış ve artefaktlar azalmıştır (3). USG'nin

Yazışma Adresi:

Suat Keskin
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji
Anabilim Dalı, Konya

E-posta: drsuatkeskin@yahoo.com

HCC tespitindeki sensitivite ve spesifitesi gözlemci tecrübesi, hasta vücut yapısı, nodül boyutu ve kaba parankim gibi zemin özelliklerine bağlı farklılıklar göstermektedir (4).

Tarama testi olarak değerlendirildiğinde USG'nin sensitivitesi %65-80, spesifitesi ise %90'ın üzerindedir (5). Yapılan çalışmalar tümör büyüklüğü arttıkça USG sensitivitesinin arttığını göstermektedir. Buna göre çapı <1 cm olan tümörler için sensitivite %42 iken, daha büyük tümörler için bu oran %95'e kadar çıkabilmektedir (6).

HCC'nin sonografik görünümü hipoekoik, hiperekoik veya mikst ekojenitede olabilmektedir. <5 cm tümörlerin çoğu genellikle nekroz alanları göstermeyen, karaciğer parankimine göre hipoekoik lezyonlar şeklinde izlenirler (7). Bu tür küçük tümörlerde, fibröz kapsüle karşılık gelen, ince ve hipoekoik bir peritümöral halo sık görülür (8). Zaman içinde tümörün boyutunun artması ile birlikte, nekroz ve fibrozise bağlı olarak sonografik görünümü kompleks ve heterojen bir karakter kazanabilir. HCC'ler içinde kalsifikasyon nadir olmakla birlikte görülebilmektedir (9). Nadiren küçük HCC'ler yağlı metamorfoza bağlı hiperekojen görülebilir ve hemanjiomu taklit edebilir. Boyutça büyük olanlar genelde mikst ekojenitede izlenir. Sirotik bir zeminde karaciğer parankimi kaba ve nodüler görünümde olabileceği için küçük HCC odakları USG ile saptanamaz. Bu durumda BT ve MRG gibi yöntemler tanıda daha başarılı sonuçlar vermektedir.

USG ile saptanabilen intrahepatik venöz trombozlar ve dilate intrahepatik safra kanalı bulunması belirgin kitle varlığı gösterilemese de kitle açısından şüphe uyandıracak bulgulardır (10). Sonografik olarak portal vende tümöre bağlı trombozun saptanmasında Doppler USG ile yapılan çalışmalarda sensitivite %92'ye, spesifite %100'e çıkmaktadır (11). Vasküler invazyon ise renkli Doppler USG ve B-mod USG ile yeterli derecede değerlendirilebilir. Hepatik, portal venlerde ve inferior vena kavada tümör trombüsü araştırılır. Trombüs içerisinde neovasküleritenin görülmesi HCC için tanısaldır. HCC'de portal venöz invazyon daha sık karşılaşılmakla birlikte, hepatik venöz invazyonun varlığı HCC tanısında daha spesifiktir. Tümör vaskülaritesi de renkli Doppler ve Power Doppler USG ile değerlendirilir. Afferent ve efferent tümör damarlarında devamlı arteriyel pulsatil akım izlenmesi ve hepatik tümör indeksinin (tümör pik sistolik hızı/sağ veya sol hepatik arter pik sistolik hızı) 1'in üzerinde olması HCC ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır (6). Ancak özellikle derin yerleşimli nodüllerdeki küçük damarlara ait zayıf akımlarda sinyal alınamaz. Günümüzde ultrasonografi, kontrast ajanların kullanıma girmesiyle birlikte daha da etkin hale gelmiştir. Bu yöntemle tümör vaskülaritesi daha net değerlendirilmektedir. Bu teknik şu an pek çok ülkede HCC'yi benign lezyonlardan ayırt etmede kullanılmaktadır (12).

Son dönemde geliştirilen USG elastografi tekniği ile de HCC nodüllerini diğer lezyonlardan ayırt etme adına ümit verici sonuçlar alınmaktadır (13).

Hemanjiom, lipom, anjiyomiyolipom gibi fokal kitleler USG'de genellikle karakteristik görünüme sahip olup normal karaciğerde yüksek oranda tanı almaktadırlar. Siroz ya da malignite hikâyesi olmayan hastada keskin sınırları olan, <3 cm hiperkoik homojen lezyonlar benign kabul edilir. Sirotik olmayan, başka malignitesi olmayan hastada USG'de insidental olarak bulunan benign karakterde, hiperekojen görünümdeki lezyonun malign olma ihtimali %1'in altındadır. Genelde bu hastalarda takibe gerek yoktur. Ancak bilinen sirozu olan hastalarda görülen hiperekoik lezyonların ancak %50'si hemanjiomdur (14). Fokal nodüler hiperplazi (FNH), adenoma ve displastik nodüller gri skala ve Doppler USG'de HCC ile örtüşen özelliklere sahiptir. Displastik nodül ile HCC ayırımı USG'de zordur.

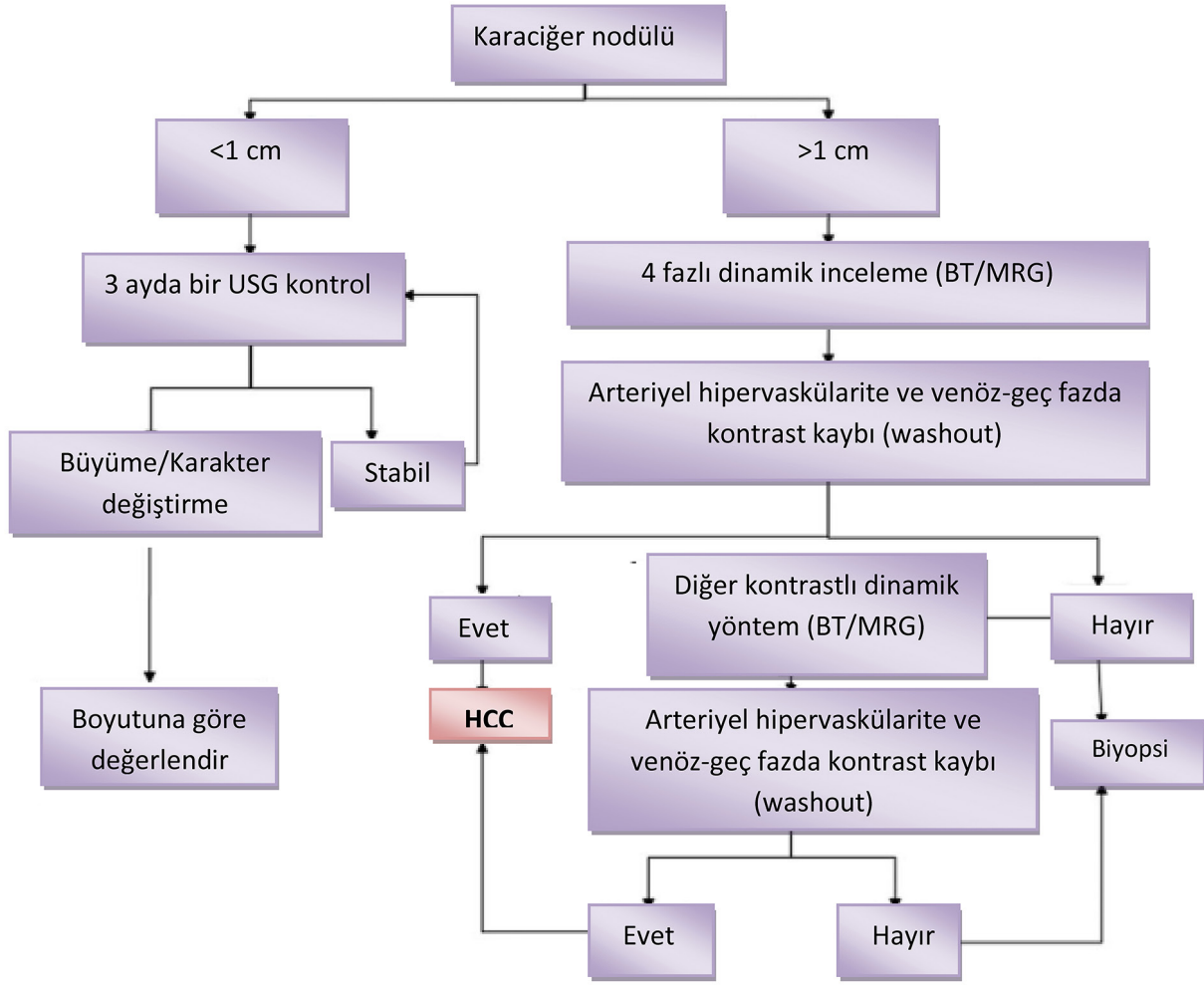
Bilgisayarlı tomografi

Günümüzde pek çok merkezde kronik hepatit ya da sirozu olan hastaların takibinde ilk kullanılan yöntem USG incelemesidir. USG'nin uygulanmadığı veya USG'de karaciğerde lezyon saptanan olgularda ayırıcı tanıda bilgisayarlı tomografi ek bilgiler sağlamaktadır (15). BT, özellikle çok dedektörlü BT'nin ve fazlı dinamik görüntülemenin günlük kullanıma girmesinden sonra HCC taramasında ve tanısında giderek artan bir öneme sahip olmuştur. HCC kanlanması hepatik arterin sağlaması nedeni ile bu lezyonlar hepatik arterial fazda hipervasküler, ancak geç fazlarda erken kontrast bırakmasına (washout) bağlı olarak portal ven yoluyla beslenen karaciğer parankimine göre hipodens izlenirler. Bu görünüm HCC için yüksek oranda spesifiktir (16).

HCC lezyonları genelde soliter kitle veya kapsüllü, düz gün sınırlı, nekroz içeren, hipervasküler dominant kitle ve satellit nodüller şeklinde görülmekle birlikte; multifokal kitle veya difüz infiltran kitle şeklinde de görülebilmektedir (17).

HCC histolojik tümör evresine ve altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak değişik vaskülarite paternleri gösterebilir. Büyük tümörlerin sınırları küçük tümörlere oranla daha belirgindir (18,19). BT'de erken arteriyel fazda lezyonun arteriyel yapısı daha net anlaşılırken geç arteriyel fazda lezyonun sınırları daha net görülmektedir. Bununla birlikte hastanın fiziksel yapısı, kardiyovasküler durumu gibi hepatik arteriyel faz zamanlamasını etkileyen pek çok değişkene bağlı olarak küçük tümörlerin görüntülenmesinde bazı sıkıntılar yaşanmaktadır (20).

Küçük çaplı HCC'lerin saptanmasında dinamik çok kesitli BT (ÇKBT) ile kontrastlı dinamik faz MRG'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ÇKBT ile tümörler %97,5-97,6 oranında tesbit edilirken bu oran MRG'de



Şekil 1: Ultrasonda karaciğerinde nodül saptanan sirotik hastalarda tanı algoritması

%90,7-94,7 olarak bulunmuştur. <1cm tümörlerde ise (ÇKBT'de %90-95 iken MRG'de %70-85) bu fark daha da belirginleşmiş. Dolayısıyla sirozu ya da kronik hepatiti olan hastalarda küçük çaplı HCC'lerin erken tanısında ÇKBT ile yapılan görüntülemenin daha faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (21). Günümüzde pek çok merkez HCC'nin BT ile değerlendirilmesini 3 ya da 4 fazlı dinamik inceleme ile yapmaktadır.

Dinamik incelemenin tanıya katkıları şu şekilde tanımlanmaktadır:

- Her ne kadar tipik HCC arteriyel fazda kontrastlanıp portal ya da geç fazda kontrastını bıraksa da bazı hipovasküler HCC'ler portal fazda arteriyel faza göre daha iyi görülebilmektedir.
- Portal-venöz faz; portal ven trombozunun gösterilmesi, tümörlerin vasküler yapılarından ayırt edilmesi,

varis ve şantların tanımlanmasında önemlidir.

- Lipiodol ile kemoembolizasyon yapılmış hastalarda nüksü temsil edebilecek kontrastlanmanın anlaşılabilmesi için bazal prekontrast görüntüleme gereksinim duyulmaktadır.
- Parankime göre dens görünümde olan siderotik rejenerasyon nodüllerinin arteriyel fazda kontrastlanan HCC lezyonundan ayırt edilmesi için de kontrastsız görüntüler gereklidir.
- Tümörün fibröz kapsülü kontrastsız görüntülerde çevre parankime göre hipodens olup, arteriyel safhada kontrastlanması belirgin değildir. Portal ve geç fazda yavaş ve devamlı tarzda kontrast tutar. Geç fazda fibröz kapsülde kontrastlanma mevcuttur. Bu yüzden fibröz kapsülü en iyi değerlendirmesi geç faz görüntüleriyle olmaktadır (22).

Manyetik rezonans görüntüleme

Günümüzde donanım ve yazılımlardaki hızlı ilerlemeler sayesinde MRG'de yüksek temporal ve uzaysal çözünürlüklü görüntüler elde edilmekte ve HCC tanısında abdominal MRG'nin önemi artmaktadır (6).

MRG'nin HCC lezyonu saptamadaki sensitivitesi lezyonun büyüklüğüne göre değişiklik gösterir. Buna göre <2 cm lezyonlar için sensitivite %30 iken, daha büyük lezyonlar için % 95 kadardır. MRG ayrıca lezyonun iç yapısının değerlendirilmesinde, lezyon sınırlarının belirlenmesinde ve intrahepatik vasküler invazyonun araştırılmasında oldukça faydalıdır (23). Karaciğerin en sık karşılaşılan lezyonları olan hemanjiomlarla ayırıcı tanının yapılabilmesi için kullanılacak en iyi görüntüleme yöntemidir (10).

HCC T2 ağırlıklı (T2A) serilerde hiperintens olarak izlenmekte olup T1 ağırlıklı (T1A) serilerde hipo, izo ya da hiperintens olarak izlenebilir. Az sayıda HCC lezyonunda yağ içeriği olması nedeniyle genelde out faz görüntüleme- de belirgin sinyal kaybı gözlenmez. Dinamik incelemenin BT'de olduğu gibi MRG'de de kritik önemi vardır. Tanı için arteriyel fazda hipervasküler, portavenöz-geç fazda kontrastını kaybeden (washout) lezyon görüntülenmelidir (24). İstisna olarak bazı küçük-iyi diferansiye HCC'ler ve bazı displastik nodüller portal fazda perfüze olmakta olup arteriyel fazda atlanabilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) bulgular değişkendir. Histolojiye bağlı olarak iyi diferansiye tümörler sıklıkla izointens iken kötü diferansiye tümörler sıklıkla hiperintens görünümündedirler (25).

Siroz ilişkili HCC nodüllerinin değerlendirilmesinde 3 tip MRG kontrast ajanı mevcuttur. Bunlar gadolinium şelat tarzı ekstraselüler ajanlar, hepatositler yoluyla safraya eksrete olan hepatosit spesifik ajanlar ve süper paramanyetik demir oksit partikülleridir (SPIO). Gadolinium şelatlar tümör vaskülaritesi hakkında bilgi veren ekstraselüler kontrast maddedir. Hepatosit-spesifik ajanlar kontrast verilmesini takiben belirli bir süre sonra hepatosellüler kitle değerlendirmede faydalıdır. SPIO partikülleri T2* kısalmasına (koyulaşma) ve rejeneratif nodüllerde, bazı displastik nodüllerde, çevre karaciğer parankiminde sinyal kaybına neden olmaktadır. HCC çoğunlukla kuppfer hücresi içermediğinden SPIO partiküllerini alamaz ve bu yüzden karaciğer parankimine göre hiperintens görülür. Hepatosit spesifik ajanlarının kullanımından sonra SPIO'lar önemini kaybetmiştir. Rejeneratif nodüller MR'da arteriyel fazda kontrast tutmaz. Fibröz stroma ile çevrili normal karaciğer dokusu içerdiklerinden T1AG ve T2AG'de seçilemezler. Nadiren T1AG'de çevre karaciğer parankime göre hiperintens olabilirler (26). Displastik nodüller de genellikle komşu karaciğer dokusu ile T1AG ve T2AG'de izointenstir. Bazı displastik nodüller bakır içeriğinden dolayı T1AG'de hiperintenstir. Siderotik nodüller T1AG ve T2AG'de çevre parankime göre hipointenstir. Düşük grade displastik nodüller portal ven vastasıyla

beslenir ve arteriyel fazda parankim ile izointenstir. Kanlanmasını daha çok arteriyel yolla almaya başlayan bazı yüksek grade displastik nodüllerin sinyal özellikleri HCC nodüllerine benzer. Bazende rejeneratif ya da displastik nodülde infarkt gelişir ve T2AG'de yüksek sinyal intensitesinde görülen bu lezyonlar HCC ile karışabilir (27).

Radyonüklid görüntüleme

Radyonüklid görüntüleme (RG) temel olarak karaciğeri etkileyen patolojilerin fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerini yansıtır. Anatomik bilgiden çok fizyoloji hakkında bilgi verir. Bu nedenle RG ile radyolojik incelemeler birbirini tamamlar. Karaciğerin sintigrafik incelemesinde Tc-99 sülfür kolloid (SC) kullanılır. İntavenöz enjeksiyonun ardından kolloid partikülleri fagositoz ile retikuloendotelial sistem hücreleri (karaciğer kuppfer hücreleri, dalak sinüzoidleri ve kemik iliği retiküler hücreleri) tarafından alınır. Enjekte edilen dozun %80-90'ı karaciğerde, %5-10'u dalakta, kalanı ise kemik iliğinde tutulur. Standart görüntüleme protokolünde enjeksiyondan 15 dakika sonra karaciğerin 4 yönlü planar görüntüleri alınır. Normalde karaciğer ve dalakta homojen görünüm izlenir. Vaskülarizasyon ya da fagositik aktivitenin bozukluğunda SC alım kapasitesi bozulur ve normal dokuya göre aktivite tutulmaz. Yer kaplayan fokal lezyonlar multipl ya da soliter fotojenik defektler şeklinde izlenir.

Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında RG'nin sensitivitesi %70-85 iken, spesifitesi oldukça düşüktür (28).

Günümüzde karaciğer sintigrafisi ağırlıklı olarak fokal nodüller hiperplazi ile karaciğer hücreli adenomun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bunun dışında en önemli kullanım alanı karaciğer hemanjiomlarında çok yüksek tanı değeri olan eritrosit işaretli incelemelerdir (29).

Pozitron emisyon tomografi-Bilgisayarlı tomografi

Genellikle 18 flourodeoxyglucose (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) incelemesi metastaz tespitinde çok duyarlı bir yöntem olmakla birlikte HCC tanısında yeterince güvenilir değildir (özellikle iyi diferansiye HCC tespitinde). Khan ve arkadaşları (30) tarafından 20 hastada yapılan çalışmada HCC tanısında FDG-PET'in sensitivitesini %55, BT'nin sensitivitesini ise %90 olarak bulunmuştur. HCC'li 14 hastada yapılan başka bir çalışmada orta ve kötü diferansiye 8 HCC vakasının 7'si FDG-PET ile gösterilirken 6 tane iyi diferansiye vakanın hiçbirisi PET ile gösterilememiştir (31).

Son yayınlanmış çalışmalarda diğer bir PET radyofarmasitik ajanı olan 11C-asetat ile FDG'ye göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak primer HCC tanısında PET'in rolü hala sınırlıdır (32).

Dijital subtraksiyon anjiyografi

Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) karaciger incelemelerinde kullanılan bir tanı yöntemidir. Bununla birlikte non-invazif görüntüleme yöntemleri (US, BT ve MRG) tanıda anjiyografinin yerini almıştır. Hepatik anjiyografinin tanısal etkinliği tümör boyutuna ve vaskülarizasyonuna bağlıdır (23). HCC'lerin büyük bölümü vaskülaritesi yüksek tümörler iken az bir kısmı hipovasküler görülmektedir.

Küçük tümörler genelde iyi diferansiyedirler ve düşük vaskülarizasyon gösterirler. Bu nedenle anjiyografi tekniğiyle gösterilmeleri zordur (33).

Hepatik arteriografinin arteriyel fazında tümör alanında arteriyel düzensizlik-tortiyozite ve anormal neovaskülarizasyon izlenirken kapiller fazda genelde kitle lezyonu daha belirgin hale gelir. Portal ven invazyonu, trombozu ve arteriportal şantlar görülebilir. DSA günümüzde HCC tanısından etkin diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yanında invazif bir yöntem olarak nitelendirilmektedir. DSA'nın asıl etkinliği tedavinin programlanması ve uygulanmasında gözlenmektedir.

Sonuç olarak HCC'de görüntüleme amaç lezyonu erken evrede tespit ve karakterize etmek, kitle sayısı, boyut, lokalizasyon ve vasküler yapılarla ilişki gibi özellikleri değerlendirerek tedavi seçenekleri için yol göstermektedir.

Kaynaklar

1. Bruix J, Sherma M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2010;1-35.
2. Kudo M. The 2008 Okuda lecture: Management of hepatocellular carcinoma: From surveillance to molecular targeted therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:439-52.
3. Shapiro RS, Wagreich J, Parsons RB, et al. Tissue harmonic imaging sonography: evaluation of image quality compared with conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1203-6.
4. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology* 2003;226:533-42.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
6. Saar B, Kellner-Weldon F. Radiological Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Int* 2008;28:189-99.
7. Teefey SA, Stephens DE, Weiland DH. Calcification in hepatocellular carcinoma: not always indicator of fibrolamellar histology. *AJR* 1988;151:717-20.
8. Wilson SR, Withers CE. The liver. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, editors. *Diagnostic ultrasound*. 3rd ed. St Louis (MO): CV Mosby Co 2005;77-146.

9. Oliver JH, Baron RL. Helical biphasic contrast enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretations and pitfalls. *Radiology* 1996;201:1-9.
10. Franca AV, Elias Junior J, Lima BL, et al. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1689-705.
11. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009;15:1301-14.
12. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:848-57.
13. Gheorghie L, Iacob S, Iacob R, et al. Real time elastography—a non-invasive diagnostic method of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18:439-46.
14. Caturelli E, Pompili M, Bartolucci F, et al. Hemangioma-like lesions in cirrhotic liver disease: diagnostic evaluation in patients. *Radiology* 2001;220:337-42.
15. Ollet MD, Jeffrey RB Jr, Nino Murcia M, et al. Dual phase helical ct of the liver: Value of arterial scans in the detection of small (<1.5cm) malignant hepatic neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:879-84.
16. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97-104.
17. Iannaccone R, Piacentini F, Murakami T, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: helical CT and MR imaging findings with clinical- pathologic comparison. *Radiology* 2007;243:423-30.
18. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-8.
19. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Carr BI. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: CT, clinical, and pathologic findings in 39 U.S. residents. *Radiology* 2002;222:89-94.
20. Mitsuzaki K, Yamashita Y, Ogata I, et al. Multiple-phase helical CT of the liver for detecting small hepatomas in patients with liver cirrhosis: contrast-injection koprotocol and optimal timing. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:753-7.
21. Zhao H, Yao JL, Wang Y, Zhou KR. Detection of small hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic enhancement magnetic resonance imaging and multiphase multirow-detector helical CT scanning. *World J Gastroenterol* 2007;13:1252-6.
22. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5:123-44.
23. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. Imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;20:82-7.
24. Willatt MJ, Hussain KH, Adusumilli S, et al. MR imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* 2008;247:311-30.
25. Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: Imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. *AJR Am J Roentgenol*

- 2009;193:438-44.
26. Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 2009;252:605-14.
 27. Kim T, Baron RL, Nalesnik MA. Infarcted regenerative nodules in cirrhosis: CT and MR imaging findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1121-5.
 28. Mc Cless EC, Gedgahder Mc Claas RD. Screening for diffuse and focal liver disease: the case for hepatic scintigraphy. *J Clin Ultrasound* 1984;12:75-81.
 29. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme M.P, et al. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation radiographically. *2000;20:379-97.*
 30. Khan MA, Coms CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32:792-7.
 31. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al. Fluorine -18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3314-9.
 32. Ho CL, Chen S, Yeung DW, Cheng TK. Dual tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2007;48:902-9.
 33. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y et al. Angiography of small hepatocellular carcinoma. Analysis of 105 resected tumors. *AJR* 1986;147:525-9.