

Evaluación radiológica de las metástasis hepáticas

ENRIQUE RAMÓN BOTELLA

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

La evaluación de las metástasis hepáticas es una de las indicaciones más frecuentes en la valoración del hígado por las técnicas de imagen. La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son las técnicas utilizadas en el diagnóstico, planificación del tratamiento y en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. La ecografía muestra las tasas más bajas de detección y es una técnica operador dependiente. Sin embargo, con la aproximación intraoperatoria y con la utilización de contrastes sonográficos se consigue una alta tasa de detección. La tomografía computarizada es la técnica de elección ya que permite la valoración del hígado y del resto de la cavidad abdominal, y del tórax. La resonancia magnética muestra una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las metástasis hepáticas debido a su mayor resolución en contraste, a la utilización de contrastes dirigidos al hepatocito y a la secuencia de difusión.

PALABRAS CLAVE: Ecografía. Tomografía computarizada. Resonancia magnética. Metástasis. Hígado.

INTRODUCCIÓN

El hígado es uno de los órganos que se afectan con mayor frecuencia en la enfermedad metastásica y las metástasis hepáticas son entre 18 y 40 veces más frecuentes que las lesiones tumorales hepáticas primarias (1). El origen primario más frecuente de metástasis hepáticas es el carcinoma colorrectal que representa aproximadamente el 40 % de las metástasis hepáticas (2). Una cuarta parte de los pacientes con cáncer colorrectal

ABSTRACT

Liver metastases evaluation is one of the most frequent indications in liver assessment by imaging techniques. Ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging are the techniques used in diagnosis, treatment planning and monitoring the response to treatment. Ultrasound shows the lowest detection rates and depends on the skills of the examiner. However, with the intraoperative approach and the use of sonographic contrast agents, a high detection rate is achieved. Computed tomography is the technique of choice, allowing liver assessment and the abdominal cavity and chest. Magnetic resonance imaging shows greater sensitivity and specificity in the diagnosis of liver metastases due to its higher contrast resolution and the use of hepatobiliary agents and diffusion sequence.

KEYWORDS: *Ultrasound. Computed tomography. Magnetic resonance. Metastases. Liver.*

se presentan con metástasis hepáticas sincrónicas y el 50 % desarrollará metástasis hepáticas durante la evolución de la enfermedad (3). Las siguientes neoplasias primarias que siguen en frecuencia son: estómago, páncreas, mama y pulmón. Con menor frecuencia el origen primario de las metástasis hepáticas son los tumores neuroendocrinos, los tumores del estroma gastrointestinal y el carcinoma de células renales.

Las pruebas de imagen ocupan un lugar clave en el estudio de la afectación metastásica hepática. Permiten

la detección, diagnóstico y estadificación del proceso tumoral y son fundamentales en la planificación terapéutica y en el control de la respuesta tumoral.

La evaluación por imagen de la afectación metastásica hepática está en continuo cambio, así como la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas radiológicas. En esta revisión se analizarán las diferentes pruebas de imagen que intervienen en el proceso diagnóstico y terapéutico de la enfermedad metastásica hepática.

CORRELACIÓN RADIOPATOLÓGICA

Las metástasis hepáticas frecuentemente se presentan como lesiones multifocales. No contienen hepatocitos ni ductos biliares. Las metástasis hepáticas muestran vascularización arterial y, en función de la densidad arterial, se clasifican en hipovasculares e hipervasculares. El hígado tiene un doble aporte vascular. La doble vascularización hepática y la densidad vascular en las lesiones focales hepáticas condicionarán los diferentes patrones de realce, y la detección y la caracterización de las mismas. La arteria hepática es responsable del 25 % del aporte vascular hepático; la vena porta, del 75 % restante. El aporte arterial es más temprano que el aporte venoso o portal. De forma empírica un retraso de 20 o 25" asegura el barrido hepático en la fase arterial y un retraso de 60 o 70" la fase venosa o portal. La detección de metástasis hepáticas depende de la diferente distribución del contraste en la lesión y en el parénquima hepático. La fase óptima para la detección de lesiones hipervasculares es la arterial, en la que las lesiones hipervasculares aparecen con mayor captación de contraste que el parénquima hepático adyacente (4). Las lesiones hipovasculares captan menos contraste que el parénquima en la fase portal o venosa y será esta la fase óptima de detección. La mayoría de las metástasis de origen digestivo son hipovasculares. Los tumores primarios que pueden producir metástasis hipervasculares son: carcinoma de células renales, melanoma, tiroides y tumores neuroendocrinos. Esta clasificación condicionarán los protocolos de exploración cuando se administran contrastes de distribución extracelular.

Algunos tumores pueden producir metástasis quísticas: ovario, cistoadenocarcinomas pancreáticos y tumores del estroma gastrointestinal. En ocasiones como respuesta al tratamiento pueden aparecer cambios quísticos o necróticos.

De forma característica las metástasis pueden presentar un realce periférico "en anillo". Este realce probablemente es debido a la aparición de *shunts* arterioportales (5).

Las calcificaciones se asocian más frecuentemente a adenocarcinomas mucinosos de colon u ovario y al carcinoma medular de tiroides (6).

ECOGRAFÍA

Las metástasis en ecografía pueden aparecer con diferentes patrones ecográficos: nódulos hipoeoicos, lesiones en diana, nódulos hiperecogénicos, con calcificaciones, nódulos necróticos o con degeneración quística en los que aparece una zona central hipo o anecoica, lesiones confluyentes o incluso una alteración generalizada de la ecoestructura hepática que sugiere una infiltración difusa.

La ecografía es una técnica barata y de fácil acceso. Sin embargo, tiene limitaciones. Se trata de una técnica operador dependiente, está condicionada por el hábito del paciente y por la presencia de enfermedad hepática difusa. La existencia de infiltración grasa o hepatopatía crónica altera la ecogenicidad hepática y dificulta la detección de las metástasis.

Otra limitación de la técnica es la incapacidad de discriminar lesiones hepáticas benignas que tienen una alta prevalencia. Las metástasis hiperecogénicas pueden confundirse con hemangiomas; por lo tanto, la especificidad de la técnica es baja (7).

Una de las mayores limitaciones es la baja capacidad de contraste con el parénquima de las lesiones metastásicas, lo que hace disminuir la sensibilidad de la técnica. Las metástasis pueden ser isoeoicas y diferenciarse con dificultad del parénquima. La sensibilidad global de la ecografía para la detección de las metástasis hepáticas es baja, alcanzándose aproximadamente un 69 % (8).

La introducción de los contrastes ecográficos en principio ha mejorado la sensibilidad y la especificidad de la ecografía en la detección de las metástasis hepáticas. Existen estudios que muestran cifras de sensibilidad y especificidad similares a la tomografía computarizada (9). Sin embargo, las referencias en la literatura son variables. Vialle y cols. publicaron un estudio en el que la sensibilidad de la ecografía con contraste fue del 64 % comparada con el 80 % de la tomografía computarizada (10). La causa de la variabilidad de los resultados probablemente se encuentra en la principal limitación de la técnica. Se trata de una exploración operador dependiente. Centros dedicados pueden alcanzar buenos resultados, pero no son extrapolables.

El patrón de realce de las metástasis, cuando se utilizan contrastes ecográficos, varían entre ausencia de realce, realce homogéneo en fase arterial y realce en anillo. Típicamente las metástasis aparecen hipoeoicas en la fase venosa comparadas con el parénquima que las rodea (11). Kong y cols. encontraron como patrón de metástasis más frecuente una captación rápida de contraste seguido por un lavado también rápido (12).

La existencia de esteatosis hepática disminuye la capacidad de detección de las metástasis también cuando se utilizan los contrastes ecográficos. La sensibilidad también baja cuando se tiene en cuenta la resolución espacial. Las lesiones inferiores a 5 mm son difícilmente detectables.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada, especialmente con la introducción de la tecnología multicorte, es considerada la técnica de elección en la valoración de las metástasis hepáticas. Es una técnica que permite la exploración no solo del hígado, sino también del resto de la cavidad abdominal y del tórax, permitiendo así valorar la existencia de enfermedad extrahepática (13). La tecnología multicorte tiene una alta resolución temporal y permite la exploración de grandes áreas anatómicas en periodos cortos de apnea disminuyendo así los artefactos por respiración y permitiendo obtener estudios multifásicos en las diferentes fases de los órganos. Además, también tiene una alta resolución espacial consiguiéndose exploraciones con vóxeles isotrópicos que permitirán obtener reconstrucción en diferentes planos del espacio y volumétricas de gran calidad. Los estudios multiplanares mejoran la detección de lesiones de pequeño tamaño en áreas periféricas, como las regiones subdiafragmáticas, y son útiles para establecer relaciones anatómicas previas a la resección quirúrgica.

La mayoría de las metástasis son hipovasculares, tienen vascularización arterial pero la densidad de vasos arteriales es baja. Las metástasis mostrarán escaso realce porque reciben poca sangre contrastada. Durante la fase venosa o portal el parénquima hepático recibe mucha sangre contrastada desde la porta e incrementará su realce. Por lo tanto, la mayoría de protocolos de exploración se realizan tras 60 o 70 segundos desde el inicio de la administración del contraste endovenoso desde un acceso venoso periférico. Este retraso empírico garantiza, la mayoría de las ocasiones, un realce parenquimatoso hepático óptimo y las metástasis aparecerán como lesiones hipodensas (Fig. 1). Las metástasis pueden mostrar un margen regular y bien definido o puede ser irregular y de aspecto infiltrativo (6). Pueden presentar un característico realce periférico “en anillo” que puede ser detectado tanto en fase arterial como venosa. Este realce puede progresar de forma centripeta mostrando una apariencia “en diana”. El centro hipodenso que muestran algunas metástasis puede ser el resultado de necrosis o transformación quística. También se pueden detectar calcificaciones en tumores de estirpe mucinosa.

Es controvertida la necesidad de añadir en los protocolos de exploración de tumores que asocian metástasis hipovasculares una fase arterial. Varios estudios concluyen que la obtención de una fase arterial no incrementa la detectabilidad de lesiones hipovasculares (14).

La fase arterial del realce hepático deberá añadirse en los protocolos de exploración cuando el tumor pueda producir metástasis hipervasculares. Los tumores que pueden producir metástasis hepáticas hipervasculares incluyen los neuroendocrinos, el carcinoma de células renales, el melanoma, el coriocarcinoma y el tiroides. El cáncer de mama también puede producir lesiones hipervasculares hepáticas (6,15).

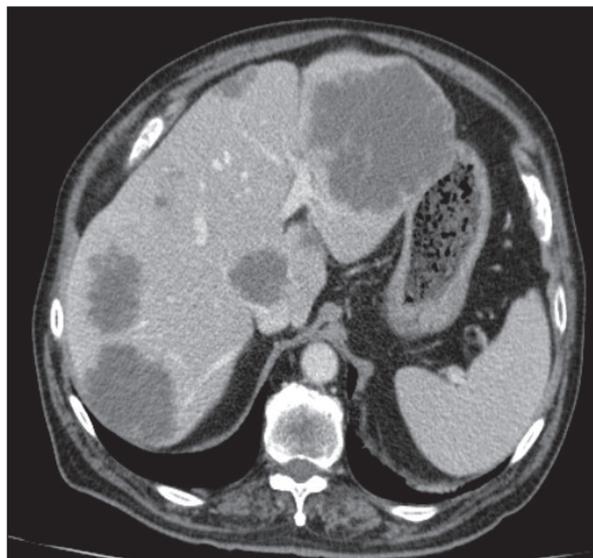


Fig. 1. Metástasis hepáticas. Tomografía computarizada. Fase portal. Lesiones focales hepáticas hipodensas de distribución bilobar en un paciente diagnosticado de cáncer colorrectal.

Durante la fase de equilibrio las metástasis pueden pasar desapercibidas y no se aconseja incluirla en los protocolos de exploración (6).

La mayoría de los estudios diagnósticos de metástasis hepáticas se han realizado en pacientes con metástasis de origen colorrectal, principalmente por la prevalencia. Los análisis de sensibilidad y especificidad harán referencia, por lo tanto, a este tipo de metástasis.

La especificidad de la tomografía computarizada para la detección de metástasis hepáticas se ha estimado aproximadamente en el 77 % (16). La sensibilidad de la tomografía computarizada para la detección de metástasis por lesión alcanza hasta el 74 % (16-18), mientras que por paciente se estima una sensibilidad del 83,6 % (16).

La tasa de detectabilidad de las metástasis disminuye a medida que disminuye el diámetro de las lesiones. De tal manera que en lesiones entre 10 y 20 mm la sensibilidad puede alcanzar el 72 % pero cae drásticamente al 16 % para la detección de nódulos inferiores a 10 mm (17,19). La sensibilidad disminuye aún más cuando se trata de hígados con infiltración grasa. Este hallazgo es frecuente en los pacientes tratados con quimioterapia y las pequeñas metástasis pasan desapercibidas (20). En los hígados grasos la densidad del parénquima disminuye tanto en los estudios sin contraste como en los realizados.

RESONANCIA MAGNÉTICA

El desarrollo de la técnica de resonancia magnética en las últimas décadas la ha convertido en la técnica de elección para la valoración hepática y en particular en el estudio de las lesiones focales. Tiene una mayor resolu-

ción en contraste y no utiliza radiación. La aparición de secuencias ultrarrápidas permite explorar el hígado en fases de apnea y obtener estudios multifásicos. La aparición de nuevos contrastes ha mejorado la detectabilidad de las lesiones, principalmente de pequeño tamaño.

Las secuencias T1 y T2 forman parte de los protocolos de exploración de resonancia magnética. La potenciación T1 se obtiene con las secuencias eco de gradiente, en fase y fase opuesta. Las metástasis típicamente son hipointensas en T1. La hemorragia intralesional o el depósito de grasa, cobre o glucógeno pueden producir hiperintensidad. De forma característica las metástasis de melanoma ricas en melanina también pueden ser hiperintensas en T1.

La potenciación T2 se obtiene con las secuencias turbo eco del espín. Las metástasis generalmente son levemente hiperintensas en esta secuencia. Ocasionalmente pueden presentar una apariencia "en diana" con un centro más hiperintenso generalmente por necrosis rodeado por una periferia de menor hiperintensidad (6). Globalmente la secuencia T2 no resulta útil en la detección de metástasis de pequeño tamaño porque la mayoría de las ocasiones son isointensas con el parénquima. Sin embargo, la secuencia T2 es fundamental en la caracterización de lesiones benignas de pequeño tamaño. Los quistes y los hemangiomas son muy frecuentes y en las exploraciones mediante TC pueden ser difícilmente caracterizables. De forma característica, estas lesiones aparecen marcadamente hiperintensas en la secuencia T2. Este hallazgo permite realizar el diagnóstico con una especificidad alta ya que la mayoría de las metástasis generalmente son isointensas o levemente hiperintensas en la secuencia T2. Sin embargo, algunas metástasis como las de origen neuroendocrino o las secundarias a sarcomas o tumores mucinosos pueden mostrar hiperintensidad en la secuencia T2. Adicionalmente las lesiones quísticas o necróticas pueden mostrar mayor hiperintensidad T2. En estos casos las secuencias con contraste y los estudios evolutivos pueden ayudar a la correcta clasificación.

La secuencia de difusión debe formar parte de los protocolos de exploración del hígado. Esta secuencia usa el movimiento de las moléculas del agua debido a su energía térmica interna (movimiento Browniano) como propiedad física. La difusión de este movimiento se ve afectada por las membranas celulares, fibras y macromoléculas. La alta celularidad, existente en el tejido tumoral, dificulta dicho movimiento y de forma característica la difusión resulta restringida. Las lesiones tumorales aparecerán marcadamente hiperintensas en la potenciación en difusión. Se trata de una secuencia con baja resolución espacial, pero con alta resolución en contraste.

Los contrastes basados en el gadolinio de distribución extracelular siguen una farmacocinética similar a los contrastes basados en el yodo. Alcanzan el hígado vía la arteria hepática y porta, y se distribuyen en el espacio intersticial. Estos contrastes acortan el T1 de los

tejidos incrementado la hiperintensidad en dicha T1. En los protocolos de exploración estos contrastes se utilizan con secuencias T1 eco de gradiente ultrarrápidas que permiten la obtención de estudios multifásicos. La aproximación semiológica a las metástasis hepáticas es similar a la realizada en las exploraciones con tomografía computarizada y contrastes basados en el yodo. Las metástasis hipervasculares aparecerán hiperintensas en la fase arterial al captar mayor contraste que el parénquima hepático. Las lesiones hipovasculares se mostrarán hipointensas en la fase portal comparadas con el parénquima adyacente.

Existe un grupo de contrastes dirigidos al hepatocito que muestra una doble excreción: renal y biliar. Un porcentaje del contraste se distribuye por el espacio intersticial de forma análoga a los contrastes extracelulares. Otro porcentaje es captado por receptores de transporte activo de membrana (OATP) en el hepatocito y es excretado a la vía biliar, por lo tanto muestra una distribución intracelular. Los dos contrastes comercializados son el gadobenato de dimeglumina y el ácido gadoxético. Las diferencias entre ambos son el porcentaje de excreción biliar y la fase óptima de excreción biliar. En el caso del gadobenato es del 5 % y 60 minutos, y en el ácido gadoxético del 50 % y 20 minutos (21).

Cuando se opta por estos contrastes se pueden obtener estudios dinámicos durante la fase de distribución extracelular del contraste y estudios hepatobiliares durante la fase de excreción biliar. En esta última fase el parénquima hepático aparecerá marcadamente hiperintenso y las metástasis, al carecer de hepatocitos, no captarán el contraste y aparecerán marcadamente hipointensas mejorando así la relación de contraste parénquima-lesión.

La resonancia magnética con contraste extracelular ha mostrado una sensibilidad de hasta el 97 % en la detección de metástasis hepáticas (17) y se ha establecido que tiene mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de metástasis que los estudios con tomografía computarizada y contraste (16). La superioridad de la resonancia magnética frente a la tomografía computarizada se explica por la mayor resolución intrínseca en contraste, por la mayor versatilidad de las secuencias y la mayor sensibilidad al flujo sanguíneo y al realce con los contrastes (6). La secuencia de difusión, por sí misma, es muy útil en la detección de metástasis y puede mostrar como secuencia única un mayor número de lesiones que las exploraciones mediante tomografía computarizada (22). La mayor capacidad de detectabilidad de lesiones de la resonancia magnética es más llamativa en el caso de la infiltración grasa hepática (20,23). Para lesiones de pequeño tamaño la resonancia magnética muestra una sensibilidad entre el 60 y el 87 % frente al 47 y 74 % de la tomografía computarizada (16,24). En los hígados grasos la sensibilidad de la resonancia magnética se encuentra entre el 83 y el 86 % frente al 63-73 % de la tomografía computarizada (24).

En el caso de las metástasis hipervasculares la resonancia magnética también ha mostrado superioridad frente a la tomografía computarizada. Seeman y cols. (25) mostraron que la resonancia magnética detectó el 98 % de las metástasis hepáticas de tumores carcinoides frente al 37 % que detectó la tomografía computarizada.

Cuando se utilizan los contrastes de excreción biliar la detectabilidad de las metástasis mejora. Durante la fase de excreción biliar del contraste se detectan mayor número de lesiones cuando es comparada con los estudios de resonancia magnética con contrastes de distribución extracelular y con los estudios con tomografía computarizada. Zech y cols. (26) en un estudio randomizado multicéntrico detectaron un mayor número de metástasis en el grupo de los pacientes estudiados con resonancia magnética y ácido gadoxético que en los grupos estudiados con resonancia y contrastes extracelulares y mediante tomografía computarizada.

Los tomógrafos de 3 teslas mejoran la detectabilidad de las lesiones de pequeño tamaño cuando se combinan con los contrastes de excreción biliar, y especialmente con el ácido gadoxético. Scharitzer y cols. (24) demostraron una mayor detectabilidad de metástasis en los pacientes estudiados con resonancia magnética de 3 teslas y ácido gadoxético comparados con los estudiados con tomografía multicorte. Kim y cols. (27) demostraron una sensibilidad del 97,5 % en la detectabilidad de metástasis cuando combinaban la fase hepatobiliar del ácido gadoxético con la secuencia de difusión. La detectabilidad de ambas secuencias juntas fue mejor que cada secuencia por separado. Aunque la fase de excreción biliar del ácido gadoxético muestra una alta resolución en contraste, pequeñas lesiones adyacentes a vasos pueden pasar desapercibidas. En la secuencia de difusión los vasos muestran hipointensidad y pequeñas metástasis adyacentes se detectan con facilidad al mostrarse hiperintensas en difusión (Fig. 2).

Los contrastes de excreción biliar también permiten la caracterización de lesiones de estirpe hepatocitaria que pueden ser inducidas en los pacientes sometidos a quimioterapia, principalmente los derivados del platino. Los agentes quimioterápicos pueden inducir la aparición de hiperplasia nodular regenerativa que, cuando es macroscópica, puede aparecer como lesiones ocupantes de espacio hepáticas y ser confundidas con las metástasis. Estas lesiones, al estar formadas por hepatocitos funcionantes, mostrarán captación del contraste durante la fase de excreción biliar y aparecerán hiperintensas con respecto al parénquima hepático permitiendo así el diagnóstico específico y la diferenciación con las metástasis (28).

En conclusión, la aproximación más sensible para la detección de metástasis es la resonancia magnética de alto campo, principalmente de 3 teslas, combinada con la secuencia de difusión.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La resección quirúrgica es la terapia más efectiva en el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas y es la única opción curativa. Sin embargo, menos del 10 % de los pacientes con metástasis hepáticas son candidatos a la resección (29). La quimioterapia es el tratamiento de elección en el resto. Las pruebas de imagen son fundamentales en la valoración de la respuesta tumoral y permitirán cuantificar la carga tumoral y valorar el intervalo hasta la progresión, variables fundamentales en la valoración de la respuesta tumoral. Para alcanzar una óptima estandarización se establecieron en el año 2000 y fueron revisados en el año 2009 los criterios de respuesta RECIST (30). Estos criterios permiten la evaluación de respuesta y la comparación entre estudios

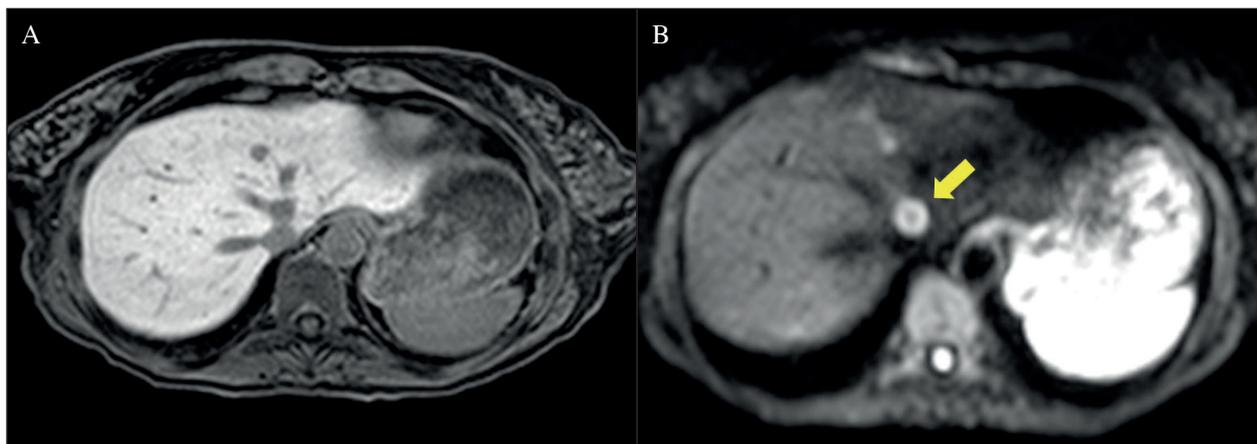


Fig. 2. Metástasis hepáticas de origen colorrectal. Exploración mediante RM, secuencia T1 obtenida durante la fase de excreción biliar tras la administración de ácido gadoxético (A) y secuencia de difusión (B). Se aprecian dos metástasis en el segmento 4. La lesión de mayor tamaño, adyacente a las venas suprahepáticas media e izquierda (flecha) se identifica con más facilidad en la secuencia de difusión.

en la mayoría de los tumores sólidos. Las lesiones son clasificadas en medibles y no medibles, y dianas y no dianas. Los criterios de respuesta definen la respuesta parcial y completa, y la estabilidad o progresión tumorales. Son fundamentales la obtención de un estudio basal y la consistencia de la técnica y protocolo utilizados. En el estudio basal y en los evolutivos cada lesión diana debe ser definida y medida. Se trata de una valoración en 2 dimensiones. Aunque la valoración tridimensional podría disminuir la variabilidad interobservador, Wulff y cols. (31) no demostraron una clara superioridad en la valoración de la respuesta tumoral cuando se utilizaba una aproximación tridimensional frente a la valoración 2D. Aunque en la valoración de la respuesta tumoral se acepta la resonancia magnética, la tomografía computarizada es la prueba de elección. Los estudios de difusión y perfusión en resonancia magnética no muestran el suficiente grado de estandarización para ser aceptados como secuencias válidas para valorar la respuesta tumoral (30).

Los criterios RECIST tienen limitaciones cuando se utilizan los nuevos agentes de terapia molecular. Las nuevas terapias se dirigen contra dianas genómicas específicas o contra factores moleculares que intervienen en el crecimiento tumoral (32-34). Algunas de estas terapias específicas se usan principalmente en el carcinoma colorrectal avanzado, en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), y en los cánceres renal, pulmonar y de mama. Debido a que estas terapias pueden no variar el tamaño tumoral, se han propuesto criterios de respuesta alternativos.

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal, se utiliza combinado con la quimioterapia clásica en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (29,35). La respuesta tumoral se predice mejor cuando se valora conjuntamente el tamaño y la densidad tumorales. El tratamiento con bevacizumab puede alterar la morfología de las metástasis sin cambio del tamaño. La valoración exclusiva con los criterios RECIST puede ser insuficiente para estimar el grado de respuesta tumoral. Chun y cols. (36) establecieron criterios morfológicos para la valoración de respuesta. Mostraron cómo el bevacizumab inducía cambios en la apariencia de las metástasis. Atenuaciones heterogéneas se convertían en homogéneas e hipodensas, y lesiones con bordes mal definidos se convertían después del tratamiento en lesiones con bordes bien definidos. Los criterios morfológicos mostraron mejor correlación con el pronóstico que los criterios RECIST (Fig. 3).

Los criterios Choi (37) se aplicaron para valorar la respuesta tumoral en pacientes con GIST tratados con imatinib en los que los criterios RECIST subestimaban la respuesta. Este agente causa una disminución de la densidad de las metástasis hepáticas sin variación del tamaño o, incluso, con aumento del mismo. Los criterios Choi combinan los cambios de atenuación y de tamaño en la valoración de la respuesta tumoral. Se considera respuesta completa cuando desaparecen todas las lesiones y no aparecen nuevas. La respuesta parcial se considera cuando disminuye el tamaño tumoral en más del 10 % o disminuye la densidad del tumor en más del 15 % de unidades Hounsfield. La enfermedad se considera es-

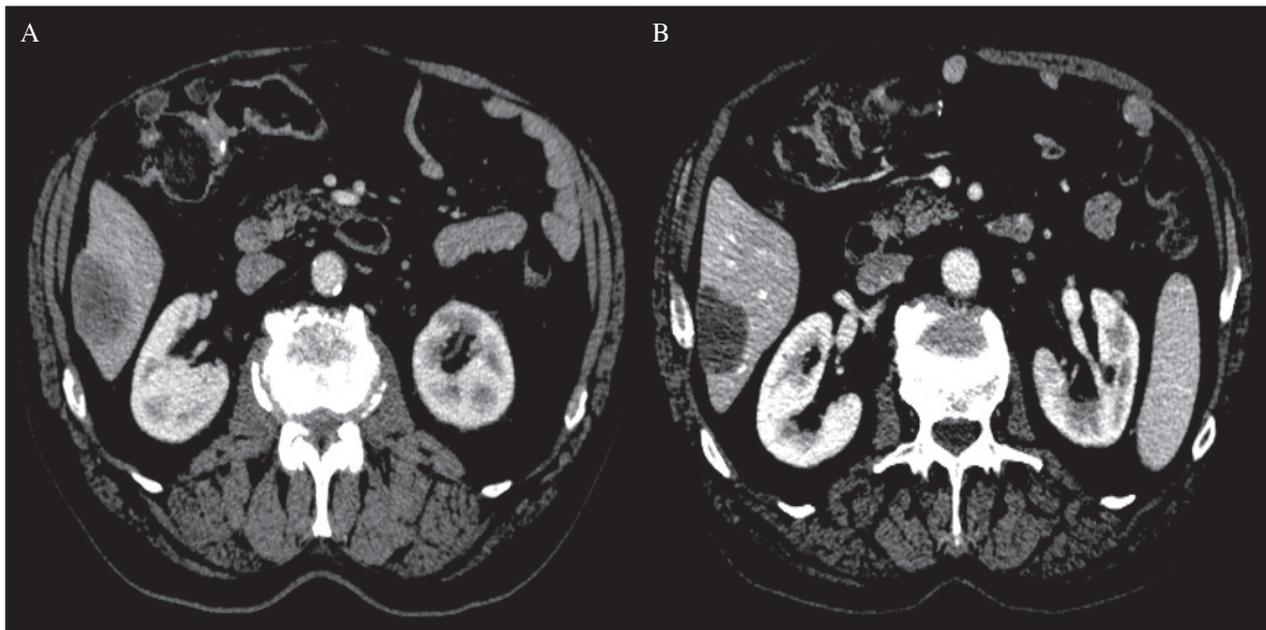


Fig. 3. Metástasis hepática de origen colorrectal. Valoración de respuesta al tratamiento con bevacizumab. Estudio pretratamiento (A): metástasis hipodensa en el segmento 6. Estudio postratamiento (B): la metástasis tiene el mismo tamaño, pero ha disminuido la densidad; existe, por lo tanto, estabilidad según criterios RECIST pero respuesta parcial según los criterios morfológicos.

table cuando no se cumplen los criterios de respuesta y existe progresión cuando se incrementa el tamaño de la lesión en más del 10 % y no se cumplen criterios de respuesta parcial en la densidad de las lesiones. Estos criterios tienen mayor sensibilidad y mayor precisión que los criterios RECIST y tienen una buena reproducibilidad.

Existen otros criterios de respuesta para valorar las metástasis hepáticas de origen renal. Estos criterios tienen en cuenta la morfología, la atenuación, el tamaño y la estructura. Se trata de los criterios MASS. Incluyen cambios morfológicos como la necrosis central y el llenado centrípeto de las lesiones en las exploraciones mediante tomografía computarizada con contraste. Los criterios MASS identifican los pacientes con respuesta favorable, indeterminada y desfavorable. La respuesta favorable consiste en la ausencia de nuevas lesiones y alguna de las siguientes: disminución del tamaño tumoral mayor o igual al 20 %, una o más lesiones sólidas hipercaptantes con marcada necrosis central o marcada disminución de la densidad (mayor o igual a 20 unidades Hounsfield). Una respuesta indeterminada es aquella que no cumple los criterios de respuesta favorable ni desfavorable. Una respuesta desfavorable se considera cuando se cumple alguno de los siguientes criterios: incremento del tamaño tumoral en más del 20 % en ausencia de marcada necrosis central o marcada disminución de la densidad o la aparición de nuevas metástasis con llenado de contraste o nuevo realce en lesiones que previamente eran hipodensas o no mostraban realce. Se han encontrado sensibilidades del 86 % comparadas con un 17 % para la respuesta parcial comparada con los criterios RECIST (38).

La aparición de nuevas lesiones en los estudios de seguimiento se considera progresión en todos los criterios de respuesta evaluados. Se debe diferenciar la pseudoprogresión tumoral de la verdadera progresión. Esta respuesta atípica puede verse en las exploraciones mediante tomografía computarizada con contraste en metástasis que son isodensas o mínimamente hiperdensas con respecto al hígado antes del tratamiento (39). El tratamiento con agentes moleculares puede disminuir la atenuación de las lesiones y que realcen menos que el parénquima adyacente, y una lesión puede aparecer visible cuando antes, aun existiendo, no lo era. Se trataría de una pseudoprogresión. Además, el efecto de la reducción de la atenuación puede delimitar mejor las lesiones y aparecer erróneamente de mayor tamaño conduciendo al diagnóstico erróneo de progresión. Este efecto también puede ser causado por la aparición de edema en la periferia de la lesión que previamente era isodensa. Los agentes moleculares también pueden producir hemorragia intratumoral y causar incremento de la densidad de las lesiones. Estos casos pueden ser malinterpretados como progresión con los criterios Choi o MASS. Esta complicación puede detectarse con mayor facilidad en las exploraciones sin contraste. En resonancia magnéti-

ca la hemorragia de forma característica es hiperintensa espontáneamente en T1 y la técnica puede utilizarse como un test de resolución de problemas en estos casos.

Aunque la secuencia de difusión no se considera en la valoración de la respuesta tumoral por la falta de estandarización, hay estudios que la proponen como un test de respuesta tumoral temprana. La reducción en la restricción de la difusión puede anticiparse a la reducción del tamaño tumoral cuando hay respuesta tumoral (40).

VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA. TÉCNICAS ABLATIVAS

Lo referido en este apartado hace referencia a las metástasis hepáticas de origen colorrectal.

La resección de las metástasis hepáticas es la única aproximación curativa. Se ha estimado que el 25 % de los pacientes con cáncer colorrectal desarrollan metástasis hepáticas sincrónicas y alrededor del 60 % desarrollarán metástasis metacrónicas en el seguimiento de la enfermedad (41). La cirugía de resección de las metástasis forma parte del tratamiento multimodal mejorando la supervivencia. Desafortunadamente solo el 20 % de los pacientes tienen una enfermedad resecable (42). El término resecable ha evolucionado con la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas. Los criterios de resecabilidad se han expandido con la aparición de técnicas de imagen con reconstrucción 3D, con la embolización portal y la partición hepática o cirugía en dos tiempos. En un estudio realizado por Viganò y cols. (43) se demostró que la resección hepática fue segura en pacientes con 8 o más metástasis. En estos pacientes cuando no existían factores de riesgo, como la existencia de enfermedad extrahepática o la ausencia de respuesta a la quimioterapia, la supervivencia fue similar al grupo de pacientes con menos de 8 metástasis.

El futuro remanente hepático debe ser valorado con las técnicas de imagen previo a la resección. El fallo hepático poshepatectomía es una causa de morbilidad y mortalidad. El volumen hepático es crucial para planificar la resección quirúrgica. Un remanente hepático del 20 % puede ser suficiente en pacientes con hígados normales o que hayan recibido quimioterapia en un periodo no superior a 1 año. Si este periodo es superior existe riesgo de aparición de esteatohepatitis u obstrucción sinusoidal y el volumen remanente debería incrementarse hasta el 30-40 % (44). La imagen por RM es la prueba de imagen de elección para la evaluación del grado de infiltración grasa en el hígado. La más utilizada y la que permite una aproximación sencilla al grado de infiltración grasa es la secuencia T1 eco de gradiente en fase y en fase opuesta. La grasa citoplasmática se detecta cuando se comparan las señales del parénquima hepático en las dos fases. Existe infiltración grasa cuando la señal del parénquima disminuye en la secuencia en fase opuesta con respecto a la señal en fase.

Otras formas de estimar el grado de infiltración grasa mediante resonancia magnética son la estimación de la fracción de la densidad protónica de la grasa (siglas en inglés PDFF), en la que se obtienen múltiples ecos con la secuencia eco de gradiente, siendo necesario un programa de posproceso y la espectroscopia con resonancia magnética.

Tanto las exploraciones con tomografía computarizada con contraste como las obtenidas con resonancia magnética permiten la evaluación "virtual" del remanente hepático. Existen programas de segmentación hepática que permiten calcular el volumen hepático. Los programas genéricos de segmentación calculan en modo manual el volumen hepático global y el remanente posquirúrgico, pero precisan de tiempos prolongados de posproceso. Algunos fabricantes ofrecen programas específicos de segmentación semiautomática del hígado permitiendo incluso el cálculo del volumen individualizado de cada segmento. Mediante asistentes de segmentación y utilizando los límites vasculares se pueden estimar los volúmenes individualizados por segmentos. Los modelos obtenidos también pueden representar la anatomía vascular y la relación con las diferentes metástasis que deben ser segmentadas de forma manual

(Fig. 4). Se obtienen así modelos muy apreciados que permiten la planificación quirúrgica. Incluso estos modelos pueden ser impresos con materiales sintéticos que ayudan a una mejor comprensión de la anatomía vascular y la relación con las lesiones tumorales.

La función hepática puede ser estimada con la utilización de los contrastes de excreción biliar y, en particular, con el ácido gadoxético. No obstante, se trata de un método no estandarizado.

Yamada y cols. (45) correlacionan el grado de realce hepático tras la administración de ácido gadoxético con el test de aclaramiento de indocianina. La estimación de la función hepática en la fase de excreción biliar del ácido gadoxético permitiría una aproximación regional complementando así al volumen hepático residual. La resonancia magnética con ácido gadoxético sería el test prequirúrgico con la mayor sensibilidad para la detección de las metástasis hepáticas y permitiría en la misma exploración estimar la función regional del hígado.

La ecografía intraoperatoria es una herramienta fundamental en la resección de las metástasis. Es la modalidad de elección para detectar lesiones que han podido pasar desapercibidas en los estudios prequirúrgicos de imagen. El uso de los contrastes ecográficos ha mejora-

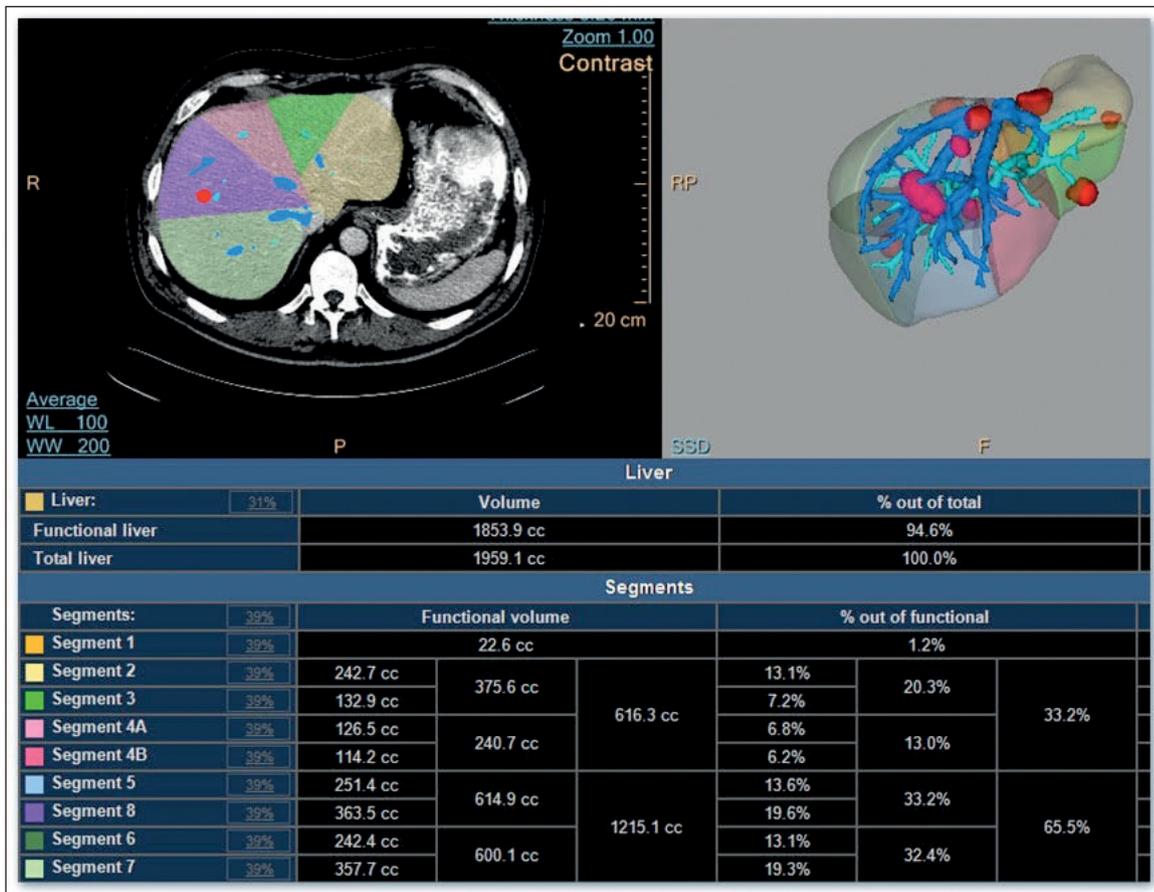


Fig. 4. Modelo de segmentación hepática que muestra las metástasis, la anatomía vascular hepática y la cuantificación de los volúmenes de los diferentes segmentos hepáticos.

do la detectabilidad de las metástasis. Las metástasis de forma característica aparecen hipoeoicas con respecto al parénquima que capta mayor cantidad de contraste. Arita y cols. (46) encontraron durante la cirugía 25 metástasis adicionales en 21 pacientes con metástasis de cáncer colorrectal comprobadas.

Las técnicas ablativas fueron inicialmente utilizadas en pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal irresecable. En 2015, un panel internacional de expertos (47) propuso que la ablación percutánea es adecuada para pacientes con enfermedad hepática limitada, con mala reserva hepática o cuando existe comorbilidad que contraindica la resección. Sin embargo, debido a la seguridad, tolerabilidad y baja invasividad, estas técnicas han sido utilizadas en el tratamiento de metástasis hepáticas resecables. En un estudio, 53 pacientes con metástasis resecables fueron tratados con resección o ablación con radiofrecuencia. La supervivencia a 1, 3 y 5 años no fue significativamente diferente en los dos grupos. Sin embargo, el intervalo libre de enfermedad fue menor en el grupo de la radiofrecuencia (76 % vs. 90 %, 24 % vs. 56 % y 5 % vs. 28 %, respectivamente) (48). En un metaanálisis se comparó a pacientes tratados con radiofrecuencia con pacientes sometidos a resección y se demostraron mayores tasas de recidiva en los grupos tratados con técnica ablativa (49). Mientras que la media de supervivencia en los pacientes tratados con microondas es similar a los tratados con radiofrecuencia, la tasa de recidiva local/regional es mayor en el grupo tratado con radiofrecuencia (50).

Las técnicas ablativas también son utilizadas frecuentemente en combinación con las técnicas de resección en una aproximación llamada combinación de ablación y resección (CARE). El uso de CARE es especialmente útil en pacientes con metástasis múltiples. Con esta aproximación las lesiones pequeñas son ablacionadas y las de mayor tamaño resecadas con la intención de preservar la mayor cantidad de parénquima hepático. Una aproximación también válida es la combinación de resección de las metástasis superficiales y la ablación de las profundas condicionada al tamaño. El pronóstico de los pacientes tratados con CARE se ha encontrado que es comparable con el de los pacientes tratados exclusivamente con resección (51). Con este tratamiento combinado se conserva mayor volumen hepático que permitirá una futura resección. La ablación también es útil como alternativa a la resección en recidivas aisladas después de una resección y se ha asociado a una mejora de la supervivencia comparada con la quimioterapia sola.

CONCLUSIONES

Son varias las técnicas de imagen disponibles para la detección y la caracterización de las metástasis hepáticas. Los ultrasonidos son una modalidad extendida

que ha mejorado su capacidad de detección con la introducción de los contrastes ecográficos. Sin embargo, las principales desventajas son la baja resolución espacial, la penetración limitada en los casos de esteatosis y el operador dependencia. Por lo tanto, no es la técnica adecuada para el estudio prequirúrgico de las metástasis hepáticas. No obstante, utilizada como técnica intraoperatoria ha demostrado una alta tasa de detectabilidad.

La tomografía computarizada ha demostrado ser una herramienta robusta en la detección de las metástasis, alcanzando una sensibilidad del 90 % aproximadamente. Proporciona una excelente cobertura del tórax, abdomen y pelvis durante el mismo examen, y es adecuada para la imagen inicial en la estadificación, y como estudio basal en el seguimiento y valoración de la respuesta tumoral. La principal limitación se encuentra en la detección y caracterización de lesiones inferiores a 10 mm fundamentalmente en los hígados esteatóticos, frecuentes en los pacientes sometidos a tratamientos quimioterápicos.

La resonancia magnética es la modalidad más precisa para la detección y caracterización de las metástasis hepáticas. El uso de los agentes de contraste específicos dirigidos a los hepatocitos y la combinación con la secuencia de difusión obtienen tasas muy altas de detección, incluyendo las metástasis inferiores a 10 mm. La detectabilidad de las metástasis se incrementa cuando se utilizan tomógrafos de muy alto campo magnético (3 teslas). La combinación de tecnología, contrastes dirigidos al hepatocito y la secuencia funcional de difusión convierten a la resonancia magnética en la prueba prequirúrgica de elección.

Conflicto de interés: el autor declara no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
 Enrique Ramón Botella
 Servicio de Radiodiagnóstico
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón
 C/ Doctor Esquerdo, 46
 28006 Madrid
 e-mail: enriqueramonbotella@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000;8(4):741-56.
2. Matos AP, Altun E, Ramalho M, Velloni F, AIObaidy M, Semelka RC. An overview of imaging techniques for liver metastases management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(12):1561-76.
3. Bonanni L, de'Liguori Carino N, Deshpande R, Ammori BJ, Sherlock DJ, Valle JW, et al. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(5):545-50.
4. Pedro MS, Semelka RC, Braga L. MR imaging of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10(1):15-29.

5. Yu J-S, Rofsky NM. Hepatic Metastases: Perilesional Enhancement on Dynamic MRI. *Am J Roentgenol* 2006;186(4):1051-8.
6. Sica GT, Ji H, Ros PR. CT and MR Imaging of Hepatic Metastases. *Am J Roentgenol* 2000;174(3):691-8.
7. Cantisani V, Ricci P, Erturk M, Pagliara E, Drudi F, Calliada F, et al. Detection of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Prospective Evaluation of Gray Scale US Versus SonoVue® Low Mechanical Index Real Time-Enhanced US as Compared with Multidetector-CT or Gd-BOPTA-MRI. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound* 2010;31(05):500-5.
8. Albrecht T. Detection and Characterisation of Liver Metastases. In: Lencioni R, editor. *Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents* [Internet]. Milan: Springer-Verlag; 2006 [cited 2022 Mar 8]. pp. 53-67.
9. Dietrich CF. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006;12(11):1699.
10. Vialle R, Boucebeci S, Richer J-P, Velasco S, Herpe G, Vesselle G, et al. Preoperative detection of hepatic metastases from colorectal cancer: Prospective comparison of contrast-enhanced ultrasound and multidetector-row computed tomography (MDCT). *Diagn Interv Imaging* 2016;97(9):851-5.
11. Cosgrove D, Blomley M. Liver tumors. *Abdom Imaging* 2004;29(4):446-54.
12. Kong W-T, Ji Z-B, Wang W-P, Cai H, Huang B-J, Ding H. Evaluation of Liver Metastases Using Contrast-Enhanced Ultrasound: Enhancement Patterns and Influencing Factors. *Gut Liver* 2016;10(2):283.
13. Schima W. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imaging* 2005;5(special issue A):S149-56.
14. Wicherts DA, de Haas RJ, van Kessel CS, Bisschops RHC, Takahara T, van Hillegersberg R, et al. Incremental value of arterial and equilibrium phase compared to hepatic venous phase CT in the preoperative staging of colorectal liver metastases: An evaluation with different reference standards. *Eur J Radiol* 2011;77(2):305-11.
15. Gore RM, Thakrar KH, Wenzke DR, Newmark GM, Mehta UK, Berlin JW. That liver lesion on MDCT in the oncology patient: is it important? *Cancer Imaging* 2012;12(2):373-84.
16. Nickel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic Imaging of Colorectal Liver Metastases with CT, MR Imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A Meta-Analysis of Prospective Studies Including Patients Who Have Not Previously Undergone Treatment. *Radiology* 2010;257(3):674-84.
17. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current Status of Imaging and Emerging Techniques to Evaluate Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. *Ann Surg* 2014;259(5):861-72.
18. Chan VO, Das JP, Gerstenmaier JF, Geoghegan J, Gibney RG, Collins CD, et al. Diagnostic performance of MDCT, PET/CT and gadoxetic acid (Primovist®)-enhanced MRI in patients with colorectal liver metastases being considered for hepatic resection: initial experience in a single centre. *Ir J Med Sci* 2012;181(4):499-509.
19. Wiering B, Ruers TJM, Krabbe PFM, Dekker HM, Oyen WJG. Comparison of Multiphase CT, FDG-PET and Intra-Operative Ultrasound in Patients with Colorectal Liver Metastases Selected for Surgery. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):818-26.
20. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, Kaczirek K, Gruenberger T, Wrba F, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol* 2011;79(2):e1-6.
21. Giuga M, Gaetano AMD, Guerra A, Infante A, Iezzi R, Spinelli I, et al. 2515-2525-An update on clinical applications of hepatospecific contrast media in magnetic resonance imaging of liver parenchyma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:2515-25.
22. Eiber M, Fingerle AA, Brügel M, Gaa J, Rummeny EJ, Holzzapfel K. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: Retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT. *Eur J Radiol* 2012;81(4):683-91.
23. Holalkere N-S, Sahani DV, Blake MA, Halpern EF, Hahn PF, Mueller PR. Characterization of Small Liver Lesions: Added Role of MR After MDCT. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(4):591-6.
24. Scharitzer M, Ba-Ssalamah A, Ringl H, Kölblinger C, Grünberger T, Weber M, et al. Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: comparison between gadoxetic acid-enhanced 3.0-T MRI and contrast-enhanced MDCT with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2013;23(8):2187-96.
25. Seemann MD, Meisetschlaeger G, Gaa J, Rummeny EJ. Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using whole-body PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. *Eur J Med Res* 2006;11:58-64.
26. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim M-J, Tanomkiat W, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2014;101(6):613-21.
27. Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim SH, Rhim H, Lim JH, et al. Diagnostic Accuracy and Sensitivity of Diffusion-Weighted and of Gadoxetic Acid-Enhanced 3-T MR Imaging Alone or in Combination in the Detection of Small Liver Metastasis (≤ 1.5 cm in Diameter). *Invest Radiol* 2012;47(3):159-66.
28. Fujita N, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Kaki-hara D, et al. Hyperintense Liver Masses at Hepatobiliary Phase Gadoxetic Acid-enhanced MRI: Imaging Appearances and Clinical Importance. *RadioGraphics* 2020;40(1):72-94.
29. Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gönen M, Weiser MR, et al. Detailed Pathologic Characteristics of the Primary Colorectal Tumor Independently Predict Outcome after Hepatectomy for Metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):148-54.
30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
31. Wulff AM, Fabel M, Freitag-Wolf S, Tepper M, Knabe HM, Schäfer JP, et al. Volumetric response classification in metastatic solid tumors on MSCT: Initial results in a whole-body setting. *Eur J Radiol* 2013;82(10):e567-73.
32. Lambrechts D, Lenz H-J, de Haas S, Carmeliet P, Scherer SJ. Markers of Response for the Antiangiogenic Agent Bevacizumab. *J Clin Oncol* 2013;31(9):1219-30.
33. Tirumani SH, Fairchild A, Krajewski KM, Nishino M, Howard SA, Baheti AD, et al. Anti-VEGF Molecular Targeted Therapies in Common Solid Malignancies: Comprehensive Update for Radiologists. *RadioGraphics* 2015;35(2):455-74.
34. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, et al. Personalized Tumor Response Assessment in the Era of Molecular Medicine: Cancer-Specific and Therapy-Specific Response Criteria to Complement Pitfalls of RECIST. *Am J Roentgenol* 2012;198(4):737-45.
35. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab Plus FOLFOX4 as Second-Line Treatment of Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2007;12(3):356-61.
36. Chun YS. Association of Computed Tomography Morphologic Criteria With Pathologic Response and Survival in Patients Treated With Bevacizumab for Colorectal Liver Metastases. *JAMA* 2009;302(21):2338-44.
37. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1753-9.
38. Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) Criteria: Assessing Response and Predicting Clinical Outcome in Metastatic Renal

- Cell Carcinoma on Antiangiogenic Targeted Therapy. *Am J Roentgenol* 2010;194(6):1470-8.
39. Shinagare AB, Jagannathan JP, Krajewski KM, Ramaiya NH. Liver Metastases in the Era of Molecular Targeted Therapy: New Faces of Treatment Response. *Am J Roentgenol* 2013;201(1):W15-28.
 40. Cui Y, Zhang X-P, Sun Y-S, Tang L, Shen L. Apparent Diffusion Coefficient: Potential Imaging Biomarker for Prediction and Early Detection of Response to Chemotherapy in Hepatic Metastases. *Radiology* 2008;248(3):894-900.
 41. Kemeny N. The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer: *Curr Opin Oncol*. 2010 Jul;22(4):364-73.
 42. Line P-D, Hagness M, Dueland S. The Potential Role of Liver Transplantation as a Treatment Option in Colorectal Liver Metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;1-5.
 43. Viganò L, Capussotti L, Majno P, Toso C, Ferrero A, De Rosa G, et al. Liver resection in patients with eight or more colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014;102(1):92-101.
 44. Shindoh J, Tzeng C-WD, Aloia TA, Curley SA, Zimmiti G, Wei SH, et al. Optimal Future Liver Remnant in Patients Treated with Extensive Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2493-500.
 45. Yamada A, Hara T, Li F, Fujinaga Y, Ueda K, Kadoya M, et al. Quantitative Evaluation of Liver Function with Use of Gadoxetate Disodium-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2011;260(3):727-33.
 46. Arita J, Ono Y, Takahashi M, Inoue Y, Takahashi Y, Matsueda K, et al. Routine Preoperative Liver-specific Magnetic Resonance Imaging Does Not Exclude the Necessity of Contrast-enhanced Intraoperative Ultrasound in Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg* 2015;262(6):1086-91.
 47. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013. *Eur Radiol* 2015;25(12):3438-54.
 48. He N, Jin Q, Wang D, Yang Y, Liu Y, Wang G, et al. Radiofrequency ablation vs. hepatic resection for resectable colorectal liver metastases. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016;36(4):514-8.
 49. van Amerongen MJ, Jenniskens SFM, van den Boezem PB, Fütterer JJ, de Wilt JHW. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases - a meta-analysis. *HPB* 2017;19(9):749-56.
 50. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. A Retrospective Comparison of Microwave Ablation vs. Radiofrequency Ablation for Colorectal Cancer Hepatic Metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21(13):4278-83.
 51. Imai K, Allard M-A, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2017;104(5):570-9.