



Diagnóstico por imagen del carcinoma hepatocelular

Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

10.20960/revcancer.00106

06/11/2025

Diagnóstico por imagen del carcinoma hepatocelular

Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma

Filomeno Martínez Sendín, María Nieto Retamino, Manuel Romero Gómez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Correspondencia: Filomeno Martínez Sendín. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla

e-mail: filomenomartinez98@gmail.com

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular representa la neoplasia maligna primaria más frecuente del hígado en pacientes con cirrosis hepática, aunque también puede manifestarse en individuos sin esta condición. Su diagnóstico se fundamenta en la aplicación de pruebas no invasivas. Se consideran la probabilidad pretest y criterios radiológicos específicos. Por ello, resulta crucial establecer circuitos para mejorar el cribado, el diagnóstico y el seguimiento en las poblaciones de mayor riesgo para detectar precozmente las lesiones tumorales, mejorar su caracterización y planificar estrategias terapéuticas, entre las que se incluyen abordajes quirúrgicos, locorregionales, inmunoterapéuticos y quimioterapéuticos, además de mejorar la selección adecuada de candidatos al trasplante hepático, con lo que se optimiza el manejo clínico de la enfermedad.

Palabras clave: Hepatocarcinoma. Cribado. Diagnóstico radiológico.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver malignancy affecting patients with liver cirrhosis, although it can also occur in individuals without this condition. Its diagnosis is based on the use of non-invasive tests, considering pretest probability and specific radiological criteria. Therefore, it is essential to establish optimized pathways for screening, diagnosis, and follow-up in high-risk populations to enable early tumor detection, improve lesion characterization, and plan therapeutic strategies, including surgical, locoregional, immunotherapeutic, and chemotherapeutic approaches. Furthermore, precise evaluation allows for the accurate selection of candidates for liver transplantation, optimizing the clinical management of the disease.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Screening. Imaging diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) es el cáncer primario de hígado más común que surge en pacientes con cirrosis. El HCC es un tumor con una hipervascularización arterial y desarrollo de fístulas arteriovenosas, lo que permite su caracterización en las pruebas de imagen con contraste (1).

Las pruebas de imagen desempeñan un papel vital en la detección, la estadificación y el seguimiento en el tratamiento del HCC. Tradicionalmente la vigilancia en pacientes de riesgo se ha realizado con ecografía convencional seguida de tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) con contraste, que se han utilizado para el diagnóstico definitivo y la estadificación del HCC. Sin embargo, puede haber un papel emergente para la vigilancia basada

en RM sin contraste en pacientes en los que la ecografía no es óptima. La ecografía por contraste (CEUS) está estableciéndose como una técnica precisa para la evaluación de lesiones focales hepáticas, entre las que se incluye el HCC (1,2).

EL PAPEL DE LA ECOGRAFÍA ABDOMINAL EN EL HEPATOCARCINOMA

La ecografía abdominal continúa siendo la técnica de elección en el estudio de pacientes con sospecha de enfermedad hepática y de seguimiento en pacientes con riesgo de HCC. La inclusión de pacientes de riesgo en programas de cribado de HCC posibilita una detección en estadios precoces de la enfermedad y un mayor tratamiento curativo, lo que ha permitido el descenso de la morbimortalidad en comparación con aquellos pacientes que no se encuentran en programas de cribado (2-5).

Patrón ecográfico de la cirrosis hepática (6):

- Heterogeneidad del parénquima hepático.
- Atrofia del lóbulo hepático derecho y atrofia del segmento IV del lóbulo hepático izquierdo (diámetro < 3 cm, con una sensibilidad [S] del 74 % y una especificidad [E] del 100 %) (7).
- Hipertrofia del lóbulo caudado (cociente diámetro lóbulo caudado entre lóbulo hepático derecho $> 0,65$; S: 84 % y E: 100 % [8], o un diámetro > 35 mm, con una S del 49 % y una E del 93 % [9]).
- Predominio de ecos hiperecogénicos de grano grueso.
- Irregularidad de estructuras vasculares. Pobreza vascular.
- Nodularidad de los bordes. Borde romo del lóbulo hepático izquierdo.
- Hepatomegalia.
- Alteración de la morfología del flujo de las venas suprahepáticas (S: 44 %; E: 93 %) (10).

Por eso no solo hay que fijarse en la irregularidad de la superficie hepática, debido al amplio rango de enfermedades que pueden

causar este hallazgo ecográfico (pseudocirrosis, sarcoidosis, pseudomixoma peritoneal, etc.) (11), sino hay que valorar el hígado en su generalidad y realizar un diagnóstico ecográfico según la combinación de estos hallazgos. En caso de dudas, se sugiere que la combinación de la ecografía abdominal junto con la elastografía de transición (ET) en los pacientes en los que se sospecha cirrosis hepática mejora el rendimiento diagnóstico respecto a hacerlas por separado (valor predictivo positivo de 9,15 y valor predictivo negativo de 0,06) (12). Además, a través de la ecografía abdominal podemos visualizar los patrones ecográficos típicos de la hipertensión portal (Tabla I).

Además, están desarrollándose nuevas técnicas para combinar la ecografía abdominal y la elastografía, como la técnica Supersonic Shear Imaging (SSI), que consiste en una técnica basada en ultrasonido para la visualización en tiempo real de las propiedades viscoelásticas de los tejidos blandos. Utilizando haces ultrasónicos focalizados, es posible generar de manera remota fuentes de vibración mecánica que irradian ondas de cizalladura de baja frecuencia dentro de los tejidos (13). Cassinotto et al. han realizado un estudio comparativo entre la ET convencional y la SSI y han mostrado la validez del SSI para la detección de fibrosis, sugiriendo que podría ser más eficiente para los casos de fibrosis severa, aunque se precisan más estudios que validen estos resultados (14).

Caracterización ecográfica de las lesiones ocupantes de espacio (LOE) (2,15)

Según su caracterización, podemos clasificarlas como de aspecto benigno o sospechosas de malignidad, con una implicación en el posterior manejo diagnóstico y terapéutico:

- Aspecto benigno: ecogenicidad homogénea, generalmente subcentimétrica, bien delimitada, sobre hígado sano, en pacientes sin antecedentes recientes de neoplasia.

- Sospechosa de malignidad: ecogenicidad heterogénea, mal delimitada, mayor de 1 cm, múltiples, sobre hígado cirrótico, de reciente aparición y antecedentes de neoplasia reciente.

ESTUDIO CON CONTRASTES ECOGRÁFICOS

El contraste ecográfico es una sustancia que aumenta la señal ecográfica en la sangre y permite valorar el flujo sanguíneo (Fig. 1A). Inicialmente se empleaban microburbujas de aire estabilizadas de azúcares, como la galactosa. En la actualidad lo más común es la utilización de burbujas de hexafluorano de azufre (HFA), que no presenta eliminación renal ni hepática, sino que es exhalado por los pulmones. La European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) recoge en su guía las recomendaciones para una exploración adecuada (16). La dosis habitual es de 2,4 ml seguidos de 10 ml de suero salino. Debe instruirse al paciente para colaborar con la respiración, ajustar el equipo para cancelar la señal del parénquima hepático y grabar la exploración para su revisión, ya que las imágenes aparecen durante escasos segundos (16). Está contraindicado en pacientes con síndrome coronario agudo reciente, cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia cardíaca de grado III-IV, arritmias severas, *shunt* derecha-izquierda, hipertensión pulmonar severa, hipertensión arterial mal controlada o síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Ante falta de experiencia se desaconseja su uso en el embarazo y en la lactancia. En general se trata de una prueba segura. Las complicaciones graves son excepcionales (2 en más de 23 000 exploraciones), la mayoría por reacciones de hipersensibilidad (17).

La ecografía con contraste puede ser útil para detectar lesiones focales hepáticas y para caracterizarlas. La fase tardía es clave para la distinción de lesiones benignas y malignas. En fase tardía, las lesiones angiomasas (hemangioma capilar y cavernoso) y las lesiones *liver-like* (hiperplasia nodular focal y adenomas) aparecen iso- o hiperecoicas, mientras que las lesiones malignas aparecen

como claros defectos hipoeoicos. Con base en estos criterios, la US con contraste permite la diferenciación entre lesión benigna y maligna con una sensibilidad del 78 al 98 % y una precisión diagnóstica del 80 al 95 % (18). Sería excepcional que una metástasis no sea hipoeoica en fase venosa (19). Las lesiones malignas mal clasificadas como benignas se muestran en esta fase tardía como isoecoicas y se corresponden principalmente con carcinomas hepatocelulares. La evaluación conjunta de la fase arterial mejora el rendimiento al clasificar correctamente los CHC isoecoicos en fase tardía por su comportamiento en fase arterial (18).

En cuanto al manejo del HCC también puede ser útil para valorar la permeabilidad de la porta y el grado de trombosis y para monitorizar el tratamiento y, en especial, en los tratamientos locorregionales ablativos, para facilitar la posición de la aguja en lesiones mal visualizadas y para la evaluación inmediata postratamiento y, en caso de necesidad, de retratamiento (20).

El hepatocarcinoma presenta un patrón vascular típico: en fase arterial, un intenso y rápido realce, y en fase portal, un relativo rápido fenómeno de lavado. Con frecuencia puede identificarse una pequeña arteria aferente antes de la captación del nódulo. Los nódulos de regeneración y los nódulos displásicos generalmente no muestran realce y son isoecogénicos al resto del parénquima hepático. Un 90-96 % de los HCC presentan realce en fase arterial, aunque en los tumores de menor tamaño el porcentaje disminuye. La ausencia de realce en la fase arterial en HCC se ha relacionado con una buena diferenciación en el estudio histológico o con tumores de carácter hipovascular. En fase tardía, es típica la hipogenicidad con respecto al parénquima hepático circundante. Un 30 % permanece isoecoico (en ningún caso hiperecoicos), generalmente los de menor tamaño o bien diferenciados. Una limitación es la distinción con el colangiocarcinoma intrahepático, que podría imitar al HCC con un realce homogéneo arterial y lavado posterior, aunque generalmente estos tumores muestran un realce periférico en anillo irregular o un

hiporrealce heterogéneo en la fase arterial seguido de un lavado en la fase portal y en la tardía. CEUS proporciona más información frente a la TC y la RM en cuanto al hiperrealce en fase arterial y el lavado, lo que permite diferenciar al HCC de otras neoplasias malignas (lavado intenso y temprano). Sin embargo, CEUS no es adecuado para la estadificación tumoral y la TC y la RM son más precisos para la evaluación del aumento del tamaño tumoral (17-20).

La EASLD recomienda LI-RADS CEUS v2017 para el diagnóstico de HCC. El algoritmo diagnóstico de CEUS se utiliza en los mismos pacientes que para TC y MR, con la peculiaridad de que deben ser nódulos visibles en la ecografía precontraste. Se considera CHC definitivo (LR-5) si una lesión ≥ 10 mm presenta APHE globular discontinuo sin borde ni periférico, además de un lavado tardío (≥ 60 segundos) y leve. Debe preferirse la TC o la RMN a la CEUS como examen de primera línea para el diagnóstico no invasivo del CHC debido a su mayor sensibilidad y su utilidad para el análisis de todo el hígado (21).

USO DE LA ECOGRAFÍA EN EL CRIBADO DEL HCC

El cribado del HCC está orientado principalmente a aquellos grupos de pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar este tipo de cáncer, así como a la selección de los pacientes candidatos a recibir un tratamiento potencialmente curativo o que haya demostrado alargar la supervivencia. La identificación adecuada de estos pacientes es crucial para mejorar el pronóstico mediante la detección precoz, lo que permite intervenciones terapéuticas oportunas (22-24). La ecografía abdominal sigue siendo la piedra angular de la vigilancia, a pesar de ser operador dependiente y de tener una menor utilidad en pacientes obesos. Puede plantearse la vigilancia con TC o RM en pacientes con vigilancia subóptima por ecografía. La sensibilidad y la especificidad de la ecografía para el HCC en estadios precoces solas, sin añadir marcadores séricos, es del 53 % y del 91 %, respectivamente, y cuando añadimos AFP sérica la sensibilidad

alcanza el 63 %, con un pequeño descenso de la especificidad, pero con una *odds ratio* mayor. Las pruebas que han demostrado ser más coste-efectivas y, por tanto, las que recomiendan casi todas las directrices internacionales para elaborar los planes de cribado en esta población de pacientes son la ecografía abdominal Doppler (Fig. 1B) y la medición de niveles de alfafetoproteína (AFP) semestral (22-24).

A la hora de seleccionar a los pacientes hay que tener en cuenta otros factores además del riesgo de HCC, como la función hepática, las comorbilidades, la edad y las preferencias del paciente. Debemos de tener en cuenta que un aumento de la vigilancia no solo aporta beneficios, sino que puede causar perjuicios sobre el paciente, como estrés psicológico, además de la sobrecarga de los recursos económicos (10).

Según las recomendaciones de las guías EASLD (24), los pacientes de riesgo que se beneficiarían del programa de cribado de HCC son los pacientes con hepatopatía crónica avanzada en fase de cirrosis hepática Child A y B y los C candidatos a trasplante hepático, independientemente de su etiología. Los pacientes que a pesar de no encontrarse en fase de cirrosis presentan infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) con riesgo moderado alto según la escala PAGE B (escala que estratifica el riesgo de padecer HCC según la edad, el sexo y la cifra plaquetaria) (25).

No se ha demostrado beneficio en la vigilancia de los pacientes con índice Child C fuera de la lista de trasplante por su alta mortalidad. Sin embargo, los pacientes con Child C en lista de trasplante deberían vigilarse regularmente, dado que un diagnóstico en un estadio precoz puede darles prioridad en una lista de espera y en otros casos de diagnóstico de un HCC más avanzado puede limitar el tratamiento. Del mismo modo, no se recomienda la vigilancia en pacientes con una esperanza de vida limitada y otras comorbilidades que no se resuelvan mediante el trasplante o la cirugía (22).

La vigilancia no es coste-efectiva en pacientes no cirróticos con VHC con RVS y en aquellos no cirróticos con esteatosis hepática

metabólica (EHmet) (incidencia de 0,008 por cada 100 personas/año). En pacientes no cirróticos con fibrosis avanzada, VHC y EHmet deberían estratificarse el riesgo, sobre todo en aquellos pacientes en los que pueda estar *infraestadiándose* el grado de fibrosis (22).

Se estima que la mitad de casos de HCC en pacientes con EHmet aparece en pacientes no cirróticos, pero debido a la alta prevalencia de esta enfermedad las pruebas actuales de cribado no se han demostrado coste-efectivas, además de la dificultad técnica que supone realizar una ecografía abdominal en este subgrupo de pacientes (hígado heterogéneo, mayor prevalencia de obesidad troncular) (22).

LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DINÁMICA EN EL HEPATOCARCINOMA

La tomografía computarizada dinámica de abdomen (TC), es decir, con contraste yodado intravenoso y adquisición de las imágenes en fase basal, hepática arterial tardía, venosa portal y tardía (3-5 minutos) (Fig. 1 D-F), es, junto a la resonancia magnética, la prueba diagnóstica de elección para confirmar la presencia de hepatocarcinoma (HCC) (26).

El hecho de que se trate de una prueba dinámica con la obtención de múltiples fases otorga una gran sensibilidad y especificidad, aunque hay que tener en cuenta que aumenta la dosis de radiación ionizante, por lo que hay que valorarla con minuciosidad a la hora de solicitarla, especialmente durante el cribado del carcinoma hepatocelular en pacientes de riesgo, en el que la ecografía abdominal cobra vital importancia, reservando la TC para pacientes con dificultad para la realización de dicha prueba o en los que ya se ha apreciado una lesión superior a 1 cm o hay dudas diagnósticas (26).

Además, es la prueba diagnóstica que mejor discrimina la presencia de trombosis portal, distinguiendo entre trombo plaquetario e invasión portal tumoral (se distinguen por la presencia de realce del propio trombo tras la administración de contraste) (23).

RESONANCIA MAGNÉTICA DINÁMICA CON GADOLINIO EN EL HEPATOCARCINOMA

La resonancia magnética dinámica (RM) con gadolinio es, junto con la TC, la prueba de elección para el diagnóstico no invasivo del carcinoma hepatocelular. La ventaja principal sobre la TC es la ausencia de radiación, aunque como inconvenientes están el alto precio y el tiempo de realización de la prueba (lo que hace que la ecografía abdominal sea más rentable en el cribado del HCC) (23,27). Con tal de evaluar con más precisión el parénquima hepático, se utiliza como agente de contraste paramagnético el gadolinio que, al ser un metal pesado quelado, altera el campo magnético local y mejora la señal en las imágenes T1 ponderadas con supresión grasa, capturando diferentes fases del realce del contraste: fase arterial, fase portal, fase venosa tardía y fase de equilibrio (27) (Fig. 1 G-I).

Los contrastes de eliminación hepatobiliar, como el ácido gadoxético y el gadobenato de diemeglumina, son captados por los hepatocitos y excretados por la vía biliar. La resonancia magnética (RM) con ácido gadoxético ofrece mayor sensibilidad para detectar hepatocarcinomas pequeños, aunque se encuentra en discusión si disminuye la especificidad. Estos contrastes permiten extender la apariencia de lavado a la fase transicional o hepatobiliar (en lugar de restringirla a la fase venosa portal), lo que permite la detección de un mayor número de lesiones (28).

Dong Hwan y cols. (2019) realizaron un ensayo en el que compararon los diferentes contrastes derivados del gadolinio, ampliando las fases de detección de lavado hasta la fase hepatobiliar, que mostró una mayor S (95,2 %) en comparación con el lavado restringido a la fase venosa portal (S: 75,3 %) ($p < 0,01$) y con el lavado extendido a la fase transicional (S: 90,9 %) ($p = 0,01$). La especificidad del lavado extendido a las fases transicional y hepatobiliar (E: 82 % en ambas) fue menor que la del lavado restringido a la fase venosa portal (E: 94 %), pero las diferencias no fueron significativas ($p = 0,47$) (28).

En la fase hepatobiliar, la mayoría de los HCC aparecen hipointensos debido a la disminución de transportadores de membrana, lo que puede ayudar a diferenciar lesiones malignas de benignas. Sin embargo, un pequeño porcentaje de HCC bien diferenciados pueden ser hiperintensos en esta fase. Además, los nódulos no hipervasculares hipointensos en la fase hepatobiliar tienen mayor riesgo de progresar a HCC. La mayoría de los estudios sobre este contraste provienen de países orientales, por lo que se requieren más investigaciones en poblaciones occidentales con enfermedades hepáticas avanzadas por otras causas (29).

Cabe destacar que ambas técnicas presentan gran dificultad para distinguir lesiones inferiores a 2 cm. La mejor técnica en este escenario es la RM, ya que presenta una sensibilidad superior a la TC (62 % y 48 %, respectivamente), aumentando considerablemente en lesiones mayores al 95 % y al 92 % (30).

PAPEL DE LA TC/RM EN EL CRIBADO DE HCC

En cuanto al papel de pruebas de imagen como la TC/RM en el cribado, la guía americana (AASLD) (22) no recomiendan su uso rutinario, reservándose para los casos en los que persistan dudas diagnósticas o no sea posible la realización técnica de la ecografía abdominal.

En estudios asiáticos se ha demostrado que ambas técnicas (TC o RM) como pruebas de cribado tienen más sensibilidad que la ecografía Doppler para la detección precoz de HCC. Esto no se ha validado en cohortes occidentales, lo que puede deberse a una menor incidencia de hepatitis B (VHB) (25). Otros casos en los que habría que individualizar si se beneficiarían de un cribado con estas técnicas los pacientes en lista de espera para trasplante hepático (22).

Un estudio americano comparó la efectividad y el costo de la ecografía bianual frente a la tomografía computarizada (TC) anual en la detección del hepatocarcinoma (HCC) en pacientes con cirrosis compensada. Se encontró que la ecografía bianual tuvo una

sensibilidad ligeramente mayor (71,4 % frente al 66,7 %) y un menor costo en comparación con la TC anual. Estos hallazgos respaldan la recomendación de la ecografía bianual como estrategia de cribado en esta población, dado su equilibrio entre eficacia y costos (31).

UTILIZACIÓN DE LA TC/RM EN EL DIAGNÓSTICO DEL HCC

El diagnóstico no invasivo del hepatocarcinoma se basa en la probabilidad pretest y, según criterios radiológicos (criterios LIRADS), en los pacientes con cirrosis hepática de origen no vascular, antecedente de HCC o infección VHB en hígado no cirrótico con riesgo moderado-alto (PAGE-B $\geq$ 10). Este diagnóstico debe realizarse con base en la utilización de TC/RM. EL diagnóstico utilizando tan solo ecografía abdominal no se recomienda porque no es útil para distinguir el HCC del colangiocarcinoma intrahepático (22-24,26).

¿Cuándo solicitar TC/RM/otros estudios durante el programa de cribado?

Según el programa de cribado con ecografía abdominal y AFP, los pacientes pueden estratificarse en diferentes situaciones. En el caso de una visualización óptima del parénquima hepático (vis *score* A) y de no haber encontrado ninguna lesión ocupante de espacio (LOE) y niveles AFP normales, se recomienda continuar con el cribado sin pruebas adicionales. Los pacientes que, a pesar de unos niveles normales de AFP presentan una LOE subcentimétrica, o en los que no se aprecian lesiones, pero una visualización limitada (vis *score* B), se recomienda repetir las pruebas en 3-6 meses y, en el caso de estabilidad o desaparición, volver al programa de cribado. En el caso de crecimiento sí estaría indicada una prueba de imagen avanzada. Cuando aparecen limitaciones severas (vis *score* C) en la visualización del parénquima hepático (sobre todo en pacientes obesos o de etiología no virales por su heterogeneidad), debe valorarse el *screening* con RM por aportar menor radiación (22).

Los pacientes con LOE mayor de 1 cm, con niveles elevados de AFP (≥ 20 ng/ml, que puede ser menor en pacientes con hepatopatía crónica avanzada de etiología no viral) o AFP en ascenso, debe realizarse TC/RM, y en el caso de que presente niveles elevados de AFP y no se observen lesiones en las pruebas de imágenes avanzadas, debe considerarse la ampliación del estudio a TC de tórax y pelvis (22).

Liver Reporting and Data System (LIRADS) en el diagnóstico de HCC

El sistema LIRADS debe utilizarse para realizar el diagnóstico de HCC de forma no invasiva en los pacientes con una probabilidad pretest elevada, es decir, en aquellas poblaciones con riesgo significativo de padecer la enfermedad. No puede utilizarse en poblaciones que no tienen un riesgo elevado. Es necesaria la realización de una biopsia de la lesión y un estudio histológico. Este sistema clasifica las LOE hepáticas según sus hallazgos en 5 categorías, de las que LIRADS 1 es benigna y LIRADS 5, diagnóstico de hepatocarcinoma. Los criterios utilizados se aplican según el tamaño del tumor, la presencia de comportamiento vascular típico (hiperrealce en fase arterial y lavado en fase venosa [APHE]) u otras características de la lesión (encapsulación hipercaptante, ausencia de lavado periférico en fase venosa o crecimiento respecto al umbral) (32).

Ni las guías americanas ni las europeas discriminan sobre qué técnica diagnóstica (TC/RM) debe utilizarse para el diagnóstico de HCC. Su recomendación es valorar de qué prueba se beneficiaría el paciente según su contexto (22,26).

En el caso que dentro del programa de cribado se haya realizado TC/RM por AFP elevada o lesión detectada en ecografía, pero en la prueba avanzada no se observe lesión (LIRADS NC), debe valorarse repetirla o realizar la alternativa en un periodo de 3 meses (32).

En el caso de visualizarse una lesión de aspecto benigno o probablemente benigno (LIRADS 1-2) debe volverse al programa de

screening con ecografía semestral. El examen puede repetirse en los LIRADS 2 (32).

Los casos de probabilidad intermedia (LIRADS 3) deben valorarse con cautela, repitiendo la valoración con la misma prueba o la alternativa en 3-6 meses (32).

Las lesiones con probabilidad alta (60-70 %, LIRADS 4), al igual que las lesiones confirmadas (alrededor del 95 % de probabilidades LIRADS 5), deben discutirse en un comité multidisciplinar para valorar el manejo. Debe considerarse la obtención de muestras para su valoración histológica en los casos de no confirmación (LIRADS 4) (31).

LIRADS-TIV se reserva para las lesiones con comportamiento típico de hepatocarcinoma con invasión portal (32).

LIRADS-M. Diferencias radiológicas de diagnóstico con colangiocarcinoma

Las lesiones definidas como LIRADS-M son las LOE hepáticas con alta sospecha de malignidad (aproximadamente, 35 % HCC), pero presentan características que nos impiden realizar un diagnóstico definitivo no invasivo, con la necesidad de muestra anatomopatológica (aspecto infiltrativo, marcada restricción de la difusión, necrosis u otras características de malignidad no típicas de HCC) (32).

En la TC/RM, hay diferencias radiológicas entre el HCC y el colangiocarcinoma (CC) que pueden presentarse como una estenosis biliar en la forma periductal infiltrativa, como una lesión hipovascular con realce periférico o como una masa nodular intraductal. La TC es útil para evaluar la invasión vascular, pero subestima la extensión biliar del CC perihiliar. La colangiopancreatografía por RM (MRCP) es un método no invasivo, con un 95 % de precisión para evaluar la extensión tumoral y el árbol biliar (23).

Además, evaluar las imágenes de forma cautelosa, inspeccionando si tumores con características típicas de hepatocarcinoma presentan

además otras características morfológicas, y establecer el diagnóstico diferencial con el tumor mixto hepato-colangiocarcinoma (cHCC-CC), que es un tipo de neoplasia hepática maligna primaria poco frecuente, que comparte características tanto de CC como de HCC, ya que puede derivarse de las células progenitoras hepáticas con potencial diferenciación tanto hepatocelular como colangiocelular. En estos casos cobra una importancia vital la realización de una biopsia de la lesión (33).

DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN HCC

Además de RM/TC realizada para el diagnóstico tumoral, el estudio de extensión debe incluir TC de tórax para descartar metástasis pulmonares. No se recomienda la realización de forma rutinaria de TC pélvica ni gammagrafía con tecnecio-99m. Se reserva para los casos con AFP > 1000 ng/ml, invasión macrovascular o hepatocarcinoma multifocal en ambos lóbulos hepáticos para descartar metástasis óseas. El uso de PET-TC con fluorodeoxiglucosa no se aconseja debido a su baja sensibilidad (22).

DIFERENCIAS RADIOLÓGICAS. SUBTIPOS DE HEPATOCARCINOMA

Los diferentes subtipos de HC pueden clasificarse en no especificados (65 %) y en otros 8 subtipos específicos (35 %), entre los que destaca el HC esteatohepatítico (5-20 %), que es el más común de los subtipos. En las diferentes pruebas de imagen este subtipo destaca por presentar focos intratumorales de grasa, aunque también pueden observarse en otros subtipos. Además, tienden a presentarse en pacientes con un mayor grado de esteatosis, especialmente en aquellos con esteatosis hepática metabólica. Suelen tener un tamaño menor y rara vez muestran invasión portal (28).

Por otro lado, se encuentra el HC macrotrabecular-masivo (5-15 %): el de peor pronóstico. Acostumbran a tener un gran tamaño. Tienen tendencia a la invasión vascular y a la diseminación metastásica (34).

USO DE TC/RM COMO MEDIDOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Tras la realización de procedimientos locorregionales (ablación percutánea, radioembolización o quimioembolización tumoral), debe realizarse TC/RM para evaluar la respuesta al tratamiento. En el caso de TACE se recomienda a las 6 semanas de haber realizado la terapéutica y los tratados con TARE o ablación percutánea a las 12 semanas (28).

En el caso de respuesta parcial, se recomienda valorar repetir la intervención, mientras en los pacientes con respuesta completa se recomienda realizar cribado con prueba de imagen cada 3-6 meses. En los pacientes que han respondido favorablemente a un primer tratamiento locorregional, pero presentan una recidiva tumoral, se aconseja la realización de un segundo gesto terapéutico (22,35).

Los criterios radiológicos de respuesta tumoral tras terapia locorregional o sistémica se denominan RECIST en oncología, adaptados al HCC con el nombre mRECIST (35).

Según estos criterios³⁵:

- La enfermedad se encuentra en progresión cuando aumenta > 20 % la suma de los diámetros de las lesiones visibles.
- La lesión se mantiene estable cuando no puede clasificarse ni en respuesta parcial ni en progresión.
- Respuesta parcial cuando la reducción de la suma de los diámetros de las lesiones se reduce en un 30 % o más.
- Respuesta completa cuando no hay hiperrealce arterial en todas las lesiones.

Varios metaanálisis señalan que tanto en terapia locorregional como en terapia sistémica tiene valor pronóstico en cuanto a la supervivencia global (35,36).

SEGUIMIENTO Y *SCREENING* TRAS LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

A pesar de realizar terapias curativas sobre el HCC, como la termoablación percutánea, resección quirúrgica o el trasplante hepático, o a pesar de cumplir criterios de respuesta completa tras terapia locorregional o sistémica, existe un alto riesgo de recurrencia, que alcanza hasta un 70 % a los 5 años, por lo que es fundamental una vigilancia estricta (28).

Generalmente se realiza TC o RM cada 3 meses durante los primeros 1-2 años, seguidas de vigilancia semestral, aunque algunas instituciones regresan a la ecografía tras 4-5 años. En un estudio, Liu y cols. (2015) estratificaron a los pacientes según su riesgo de recurrencia para optimizar los intervalos de vigilancia posoperatoria y demostraron que los pacientes de bajo riesgo podrían realizar TC cada 4 meses durante dos años y luego anualmente, lo que reduce costos y la exposición a la radiación sin que afecte a la eficacia del seguimiento (34).

En los últimos años se ha planteado la utilización de los contrastes ecográficos en la evaluación de la respuesta al tratamiento ablativo; la concordancia con la TAC es alta (94-97 %) (37). Durante el procedimiento de ablación percutánea utilizado para el tratamiento de HCC la ecografía con contraste puede permitir dirigir selectivamente la aguja a la zona vascularizada, en la que haya mayor realce en fase arterial. El hallazgo más importante que indica una completa necrosis es la desaparición de cualquier realce arterial en las técnicas de imagen con contraste; sin embargo, la persistencia de hipervascularización arterial manifestada como áreas de hiperrealce se corresponde con la persistencia de un tumor viable.

Justo al finalizar un tratamiento ablativo la ecografía con contraste permite identificar áreas residuales vascularizadas sobre las que aplicar nueva ablación, lo que mejora el resultado terapéutico (38). Debemos tener en cuenta que, inicialmente, tras el tratamiento ablativo, es frecuente la aparición de un halo inflamatorio hiperémico

de unos 4-8 mm rodeando la zona tratada, que no debe interpretarse como tumor residual.

FUTURAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA MEJOR LA VALORACIÓN Y LA ESTRATIFICACIÓN HCC

- Cada vez hay más técnicas que incorporan a la ecografía abdominal convencional la visualización en tiempo real de las propiedades viscoelásticas de los tejidos blandos. Pueden llegar a ser más precisas a la hora de detectar fibrosis hepática severa, además de que son pruebas más eficientes, ya que en un único acto se realizarían las dos mediciones (14).
- El uso de contrastes en la RM con eliminación hepatobiliar para la detección del carcinoma hepatocelular, como el ácido gadoxético, además de extender la fase de detección de imágenes a la fase transicional o hepatobiliar (en lugar de restringirla a la fase venosa portal), permite una mayor sensibilidad para la detección de lesiones, aunque deben realizarse más estudios para comprobar si existe una reducción significativa en la especificidad (8).
- Las pruebas radiológicas avanzadas como la TC o la RM tienen mejor sensibilidad que la ecografía para detectar el cáncer de hígado en etapas tempranas. Sin embargo, la TC presenta riesgos por la exposición frecuente a radiación y medios de contraste, mientras que la RM, aunque evita la radiación, presenta un coste elevado y una carga asistencial inasumible para los servicios de radiología. La RM sin contraste, en cambio, tiene un costo similar a la ecografía y no implica exposición a radiación ni contraste, lo que la convierte en una posible alternativa. Están en marcha dos ensayos prospectivos MIRACLE-HCC y MAGNUS-HCC que evaluarán la utilidad de la ecografía frente a la RM sin contraste en la vigilancia del hepatocarcinoma (39,40).

- La radiómica y la inteligencia artificial permiten el análisis cuantitativo de un gran número de características de imágenes para la mejor descripción, así como para establecer modelos predictivos de comportamiento y de respuesta. En el contexto del diagnóstico de HCC, la radiómica está ganando terreno como herramienta prometedora para mejorar la precisión diagnóstica, la evaluación del pronóstico y la personalización del tratamiento (41,42).

Tabla I. Patrón ecográfico de la hipertensión portal (2,15)

Directos morfológicos	Indirectos morfológicos	Cambios hemodinámicos
Colaterales portosistémicas, S: 15-83 % (recanalización vena umbilical, dilatación vena gástrica izquierda, etc.) (12)	Esplenomegalia	Reducción de la velocidad del flujo portal en pacientes con hipertensión portal 8-13 cm/s, S: 83 % y E: 85 % Otro parámetro utilizado es el uso del índice de congestión de la porta, que mide el cociente entre el área y la velocidad de flujo, con valores normales, entre 0,05-0,07 cm x s, y valores en la hipertensión portal entre 0,12-0,17 cm x s, S: 91 % y E: 83 % (12)
Dilatación del sistema venoso esplenoportal	Ascitis	Flujo hepatófugo (12)
Vena porta o esplénica >	Engrosamiento de la pared vesicular	Índice de resistencia de la arteria renal

12 mm, S: 74 %, E: 93 % (10)		> 0,65, S: 80 % y E: 59 % (12)
Vena mesentérica > 11 mm		Pérdida de modificación del calibre de la vena esplénica y vena mesentérica superior con la respiración (< 10 % en pacientes con hipertensión portal, S: 80 % y E: 100 %) (10)

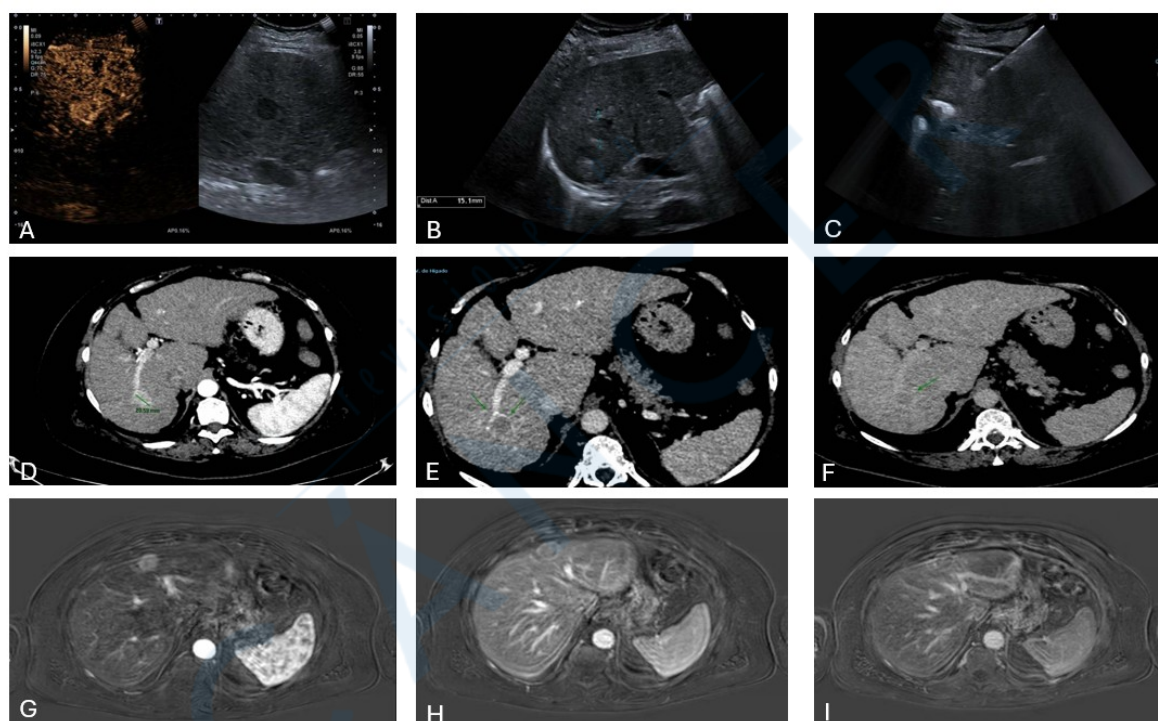


Figura 1. Imágenes sugestivas de hepatocarcinoma en las diferentes técnicas de imagen. A. Lesión focal hipoecogénica de 20,1 mm en el segmento VIII tras la administración de contraste intravenoso hipercaptación en fase arterial. B. Lesión hipoecogénica de 15 mm en el lóbulo hepático derecho. C. Lesión hipoecogénica de 2 cm tratada mediante termoablación percutánea. D-F. TC dinámica (fase arterial, venosa, tardía) en la que se aprecia una lesión de 20,59 mm con hipercaptación en fase arterial con lavado en fase venosa y tardía. G-I. RM con contraste intravenoso (fase arterial, venosa y tardía) en la que se aprecia una lesión focal a nivel subcapsular con hiperrealce en

fase arterial y lavado en fase de equilibrio de aproximadamente 32 mm en el longitudinal máximo. Agradecimiento a Francisco Javier Castell Monsalve, del Servicio de Radiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), por la cesión de las imágenes.

Tabla II. Diferencias TC vs RM en el diagnóstico del HCC (23)

A favor de la TC	A favor de la RM
Coste	No usa radiación
Define mejor el comportamiento vascular	Puede utilizarse en pacientes embarazadas
Más rápida	No nefrotóxico
Más accesible	Mejor visualización parenquimatosa
Mejor tolerada por el paciente	Uso de agentes hepatoespecíficos
Puede realizarse en pacientes con implantes metálicos	Diferencia con más exactitud quistes/hemangiomas de metástasis
Define mejor el parénquima en presencia de ascitis	Distingue con más precisión la presencia de hiperplasia nodular regenerativa
Define la presencia lesiones calcificadas	Mejor valoración de la esteatosis hepática
Detecta mejor el gas	Categoriza los diferentes subtipos de hepatocarcinoma, así como la presencia de cápsula

BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging; Bashir MR, Horowitz JM, Kamel IR, Arif-Tiwari H, Asrani SK, Chernyak V, et al. Criterios de idoneidad del ACR Enfermedad hepática crónica. J Am Coll Radiol. 2020;17(5S):S70-S80. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.01.023
2. Duarte-Chang C, Carrillo Ramos MJ, Valladolid-León JM, Carmona-Soria I, Pérez-Martínez J, Castro-Laria L. Utilidad de la ecografía abdominal en el diagnóstico y seguimiento de la hepatopatía difusa crónica. RAPD. 2013;36(6):401-7.
3. Wong GL, Wong VW, Tan GM, Ip KI, Lai WK, Li YW, et al. Surveillance programme for hepatocellular carcinoma improves the survival of patients with chronic viral hepatitis. Liver Int. 2008;28(1):79-87. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01576.x
4. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 1997;123(6):357-60. DOI: 10.1007/BF01438313
5. Zapata E, Zubiaurre L, Castiella A, Salvador P, García-Bengoechea M, Esandi P, et al. Are hepatocellular carcinoma surveillance programs effective at improving the therapeutic options. Rev Esp Enferm Dig. 2010;102(8):484-8. DOI: 10.4321/s1130-01082010000800005
6. Matín Algíbez A, Castellano Tortajada G. Seguimiento ecográfico de los pacientes con hepatopatía crónica. Rev Esp Ecogr Dig. 2006 Jun; 8 (1)
7. Lafortune M, Matricardi L, Denys A, Favret M, Déry R, Pomier-Layrargues G. Segment 4 (the quadrate lobe): a barometer of cirrhotic liver disease at US. Radiology. 1998;206(1):157-60. DOI: 10.1148/radiology.206.1.9423666

8. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT Jr. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. *Radiology*. 1980;135(2):273-83. DOI: 10.1148/radiology.135.2.7367613
9. Segura Grau A, Valero López I, Díaz Rodríguez N, Segura Cabral JM. Ecografía hepática: lesiones focales y enfermedades difusas. *Semergen*. 2016;42(5):307-14. DOI:10.1016/J.SEMERG.2014.10.012
10. Macías-Rodríguez MA, Rendón-Unceta P, Ramos-Clemente-Romero MT, Troiteiro-Carrasco LM, Serrano-León MD. Prospective validation of two models for ultrasonographic diagnosis of cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103(5):232-7. DOI:10.1016/J.SEMERG.2014.10.012
11. Jha P, Poder L, Wang ZJ, Westphalen AC, Yeh BM, Coakley FV. Radiologic mimics of cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):993-9. DOI: 10.2214/AJR.09.3409
12. Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, Erice E, Gilabert R, García-Pagan JC, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatology*. 2010;52(6):846-53. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.12.031
13. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51(4):396-409. DOI:10.1109/TUFFC.2004.1295425
14. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: Comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. *J Hepatol*. 2014;61(3):550-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.044
15. A. Matín Algíbez, G. Castellano Tortajada. Seguimiento ecográfico de los pacientes con hepatopatía crónica. *Rev. Esp. Ecogr. Dig*. 2006 Jun; 8 (1)

16. Piscaglia F, Bolondi L; Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(9):1369-75. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031
17. Nicolau C, Vilana R, Catalá V, Bianchi L, Gilabert R, Garcia A, et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(1):158-67. DOI: 10.2214/AJR.04.1009
18. Chami L, Lassau N, Malka D, Ducreaux M, Bidault S, Roche A, et al. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(3):683-90. DOI: 10.2214/AJR.07.2295
19. Marshall MM, Beese RC, Muiesan P, Sarma DI, O`Grady J, Sidhu PS. Assessment of portal venous system patency in the liver transplant candidate: A prospective study comparing ultrasound, microbubble-enhanced colour Doppler ultrasound, with arteriography and surgery. *Clin Radiol*. 2002;57(5):377-83. DOI: 10.1053/crad.2001.0839
20. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Esposito F, Giorgio A, Sorrentino P, et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color DopplerUS, contrast-enhanced US and fine needle biopsy. *Abdominal Imaging*. 2006;31(5):537-44. DOI: 10.1007/s00261-005-0150-x
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2025;82(2):315-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.028

22. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922-65. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000466
23. Elbanna KY, Kielar AZ. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for hepatic lesion characterization/diagnosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(3):159-64. DOI: 10.1002/cld.1089
24. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
25. Surial B, Ramírez Mena A, Roumet M, Limacher A, Smit C, Leleux O, et al; Swiss HIV Cohort Study, ATHENA Observational Cohort Study, EuroSIDA, ANRS CO3 Aquitaine Cohort. External validation of the PAGE-B score for HCC risk prediction in people living with HIV/HBV coinfection. *J Hepatol*. 2023;78(5):947-57. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.029.
26. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0
27. Osho A, Rich NE, Singal AG. Role of imaging in management of hepatocellular carcinoma: surveillance, diagnosis, and treatment response. *Hepatoma Res*. 2020;6:55. DOI: 10.20517/2394-5079.2020.42
28. Kim DH, Choi SH, Kim SY, Kim MJ, Lee SS, Byun JH. Gadoteric acid-enhanced MRI of hepatocellular carcinoma: value of washout in transitional and hepatobiliary phases. *Radiology*. 2019;291(3):651-657. DOI: 10.1148/radiol.2019182587
29. Baleato-González S, Vilanova JC, Luna A, Menéndez de Llano R, Laguna-Reyes JP, Machado-Pereira DM, et al. Current

- and advanced applications of gadoxetic acid-enhanced MRI in hepatobiliary disorders. *Radiographics* 2023;43(4):e220087. DOI: 10.1148/rg.220087
30. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16018. DOI: 10.1038/nrdp.2016.18
 31. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography -- a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):303-12. DOI: 10.1111/apt.12370
 32. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology*. 2018;289(3):816-30. DOI: 10.1148/radiol.2018181494
 33. Salinas M, Simian D, Carreño L, Cattaneo M, Urzúa A, Sauré A, et al. Colangiocarcinoma y hepatocolangiocarcinoma combinado en pacientes con cirrosis. *Rev Med Chile*. 2022;150(11):1431-42. DOI: 10.4067/S0034-98872022001101431
 34. Gómez Bermejo MA, Blázquez Sánchez J. Radiología en hepatocarcinoma. *Rev Cáncer*. 2021;35(6):269-75.
 35. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, D'Onofrio L, Spoto C, Piccirillo MC, et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133488. DOI: 10.1371/journal.pone.0133488
 36. Kudo M. Objective response by mRECIST is an independent prognostic factor of overall survival in systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2019;8(2):73-7. DOI: 10.1159/000497460

37. Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sanchez M, Ayuso C, et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma?. *Eur Radiol.* 2006;16(11):2454-62. DOI: 10.1007/s00330-006-0264-8
38. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Cova L. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol.* 2004;51Suppl:S19-S23. DOI: 10.1016/j.ejrad.2004.03.035
39. An C, Kim DY, Choi JY, Han KH, Roh YH, Kim MJ. Noncontrast magnetic resonance imaging versus ultrasonography for hepatocellular carcinoma surveillance (MIRACLE-HCC): study protocol for a prospective randomized trial. *BMC Cancer.* 2018;18(1):915. DOI: 10.1186/s12885-018-4827-2
40. Kim HA, Kim KA, Choi JI, Lee JM, Lee CH, Kang TW, et al. Comparison of biannual ultrasonography and annual non-contrast liver magnetic resonance imaging as surveillance tools for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis (MAGNUS-HCC): a study protocol. *BMC Cancer.* 2017;17(1):877. DOI: 10.1186/s12885-017-3819-y
41. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, et al. (2012). Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):441-6. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036
42. Hectors SJ, Lewis S, Besa C, King MJ, Said D, Putra J, et al. MRI radiomics features predict immuno-oncological characteristics of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2020;30(7):3759-69. DOI: 10.1007/s00330-020-06675-2