

Otrzymano: 23.10.2019  
Zaakceptowano: 12.12.2019  
Opublikowano: 31.03.2020

## Typ naciekający raka wątroby manifestujący się początkowo ograniczoną zakrzepicą żyły wrotnej: opis przypadku i przegląd literatury

### Infiltrative non-mass-like hepatocellular carcinoma initially presenting with isolated malignant portal vein thrombosis: A case report and review of the literature

Anıl Çolaklar<sup>1</sup>, Namık Kemal Altınbaş<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Radiology & Imaging Sciences, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, Stany Zjednoczone

<sup>2</sup> Department of Radiology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turcja

Adres do korespondencji: Anıl Çolaklar, M.D., Indiana Radiology Associates, IU Health University Hospital, 550 N. University Blvd. Room UH 0663 (Basement), Indianapolis – Indiana 46202, USA; tel.: +905432026537, fax: +13179441848, e-mail: anilcolaklar@gmail.com

DOI: 10.15557/JoU.2020.0009

#### Słowa kluczowe

rak  
wątrobowokomórkowy,  
podtyp,  
postać naciekająca,  
zakrzepica żyły  
wrotnej,  
sonoelastografia

#### Keywords

hepatocellular  
carcinoma,  
subtype,  
infiltrative,  
portal vein  
thrombosis,  
sonoelastography

#### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) shows a rising incidence and mortality rates worldwide. HCC is divided into several distinct subtypes, both morphologically and histopathologically. Among these subtypes, infiltrative HCC may be the most challenging subtype to diagnose, given its characteristic myriad of tumor nodules blended with normal hepatocytes without a distinct mass-like lesion. Herein, we report an unusual case of an infiltrative HCC initially presenting with isolated malignant portal vein thrombosis and provide a brief review of the literature regarding the infiltrative HCC subtype. Additionally, we demonstrate how sonoelastography could aid in detecting the appropriate biopsy area in the infiltrative HCC subtype. To our knowledge, there have not been previously reported cases describing the use of sonoelastography in the evaluation of the appropriate area for the targeted liver biopsy.

#### Wstęp

Szacuje się, że rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*, HCC) jest szóstym najczęstszym nowotworem na świecie oraz czwartą przyczyną zgonu związanego z chorobą nowotworową. Rocznie odnotowuje się ponad 800 000 nowych przypadków i 700 000 zgonów z powodu tej choroby<sup>(1)</sup>. Powszechnie wiadomo, że HCC najczęściej rozwija się na tle marskości wątroby. Do głównych czynników zwiększających ryzyko zachorowania należą: przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*, HBV) lub typu C (*hepatitis C virus*, HCV), ekspozycja na aflatoksyny, nadmierne spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, otyłość, cukrzyca typu 2 i niektóre

dziedziczne choroby metaboliczne<sup>(2–5)</sup>. W literaturze opisuje się różne podtypy morfologiczne i histopatologiczne HCC, z których nie wszystkie uwzględniono w klasyfikacji WHO nowotworów układu pokarmowego<sup>(6–8)</sup>. El Jabbour i wsp.<sup>(7)</sup> wymieniają następujące podtypy HCC, w kolejności od najczęstszego do najrzadszego: rak na podłożu tłuszczeniowego zapalenia wątroby, rak jasnokomórkowy, rak włókniejący, rak naciekający, rak włóknistoblaszkowy, złożony rak wątrobowo-żółciowy, złożony rak wątrobowo-neuroendokryny, rak wytwarzający czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów, rak wrzecionowatokomórkowy (typu *sarcomatoid*), mięsakorak, mięsakorak z obecnością olbrzymich komórek osteoklastycznych i nowotwór bogaty w limfocyty<sup>(7)</sup>. Spośród wymienionych powyżej

postaci naciekający HCC (*infiltrative HCC*) może być najtrudniejszy w rozpoznaniu zarówno w badaniu klinicznym, jak i radiologicznym, ponieważ podtyp ten cechuje się obecnością wielu małych guzków rozsianych w miększu wątroby i nie tworzy odgraniczonej zmiany ogniskowej. Ze względu na obraz tej postaci HCC niektórzy badacze opisują go jako HCC rozlany lub przypominający marskość wątroby<sup>(6-14)</sup>.

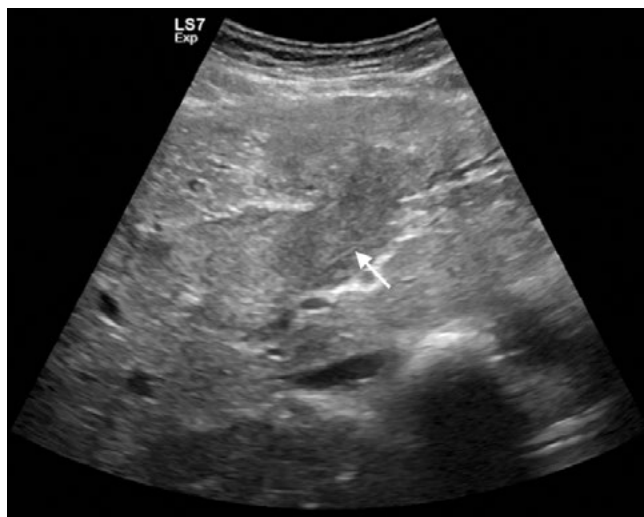
Inwazja żyły wrotnej jest znanym powikłaniem HCC, a dochodzi do niej przez ciągłość do lokalnych naczyń żylnych lub w wyniku rozsiewu przerzutowego. Sytuacja, w której HCC manifestuje się w postaci izolowanej zakrzepicy żyły wrotnej, ma jednak miejsce niezwykle rzadko, a w literaturze anglojęzycznej przytaczano niewiele takich przypadków<sup>(15)</sup>.

W niniejszej pracy autorzy opisali nietypowy przypadek HCC, który początkowo objawiał się jako izolowana, nowotworowa zakrzepica żyły wrotnej bez innych cech mogących wskazywać na inwazję nowotworową. Ponadto przedstawili krótki przegląd literatury dotyczącej typu naciekającego HCC. Według wiedzy autorów dotąd nie opisano zastosowania sonoelastografii w ocenie miejsca do wykonania biopsji celowanej wątroby.

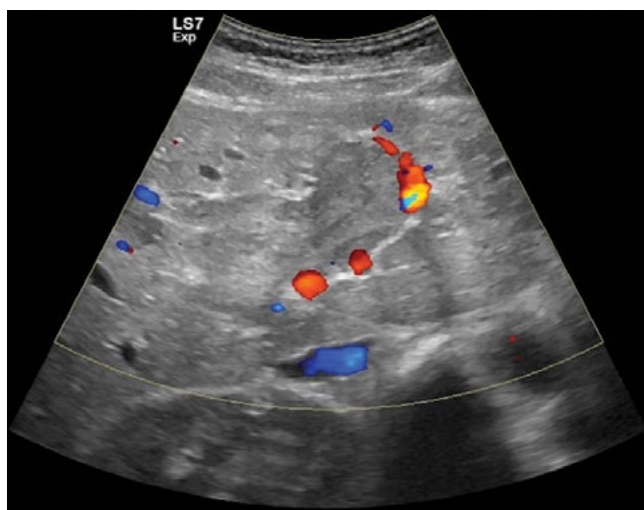
## Opis przypadku

Do pracowni ultrasonografii autorów niniejszej pracy skierowano 46-letnią kobietę ze wstępnym, rozpoznaniem ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego, ustalonym na podstawie badania klinicznego. Wcześniej kobieta zgłosiła się na oddział ratunkowy z powodu bólu w nadbrzuszu i okolicy podżebrowej prawej. W badaniu przedmiotowym odnotowano tkliwość palpacyjną jamy brzusznej w nadbrzuszu i okolicy podżebrowej prawej; dolną granicę wątroby stwierdzono 4–5 cm poniżej linii żeber. W badaniach laboratoryjnych przy przyjęciu otrzymani następujące wyniki: hemoglobina – 12,3 g/dl, leukocyty – 5550/mm<sup>3</sup>, płytki krwi – 303 000/mm<sup>3</sup>, AST – 29 IU/l, ALT – 23 IU/l, bilirubina całkowita – 1,21 mg/dl, anty-HBS (-) oraz anty-HCV (-).

Badanie ultrasonograficzne (USG) w skali szarości, z opcją dopplera, oraz sonoelastografią odkształceniową przeprowadził doświadczony radiolog za pomocą aparatu Logiq S7 Expert (GE Healthcare, Milwaukee, WI), wyposażonego w głowicę konweksową C1-5-D. W USG stwierdzono rozległe, niejednorodne zmiany w obrębie płata lewego wątroby bez obecności-ewidentnej zmiany ogniskowej, a także znaczne poszerzenie lewej gałęzi żyły wrotnej (26 mm) z zakrzepem dochodzącym do gałęzi prawej (Ryc. 1, Ryc. 2). Następnie wykonano trójfazową tomografię komputerową (TK) wątroby w celu potwierdzenia wyników badania USG. Cały lewy płąt wątroby wykazywał wzmocnienie w fazie tętnicznej z następującym wypłukiwaniem kontrastu w późnej fazie żylniej (Ryc. 3 A i B). Dodatkowo w lewej i prawej gałęzi żyły wrotnej odnotowano obecność zakrzepu nowotworowego o zbliżonym wzorcu wzmocnienia (Ryc. 3 A i B). W opisywanym przypadku ani USG,



Ryc. 1. Ultrasonografia w skali szarości; widoczna lewa gałąź żyły wrotnej, poszerzona przez zakrzep nowotworowy (biała strzałka)

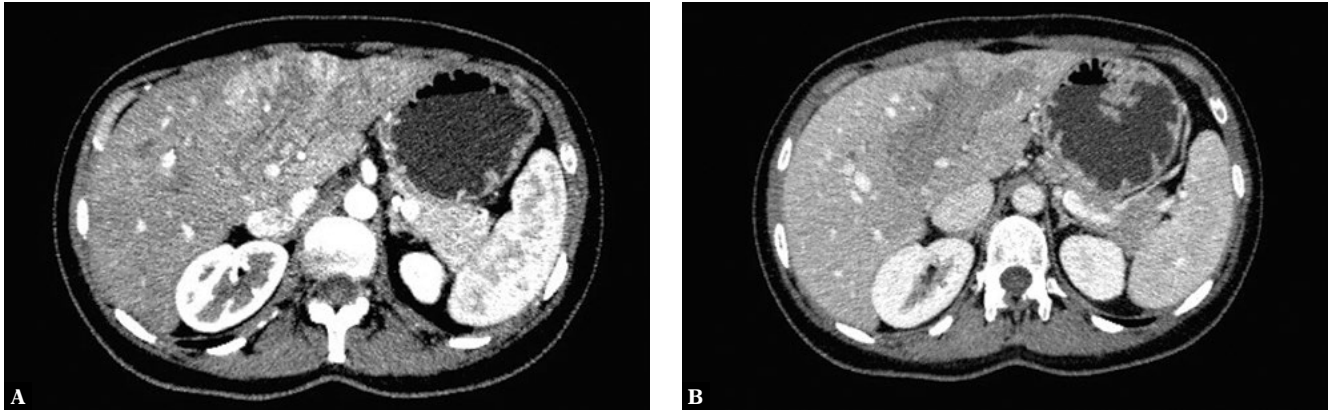


Ryc. 2. Ultrasonografia z opcją dopplera kolorowego; obecność diagnostycznego przepływu tętniczego w obrębie zakrzepu

ani TK nie uwidoczniły żadnej wyodrębniającej się zmiany ogniskowej. Stężenie alfa-fetoproteiny (AFP) w surowicy było w granicach normy. Ze względu na brak obecności wyodrębnionej zmiany ogniskowej wykonano biopsję miększu lewego płata wątroby pod kontrolą sonoelastografii (Ryc. 4). Badanie wykazało typ naciekający raka wątrobowokomórkowego, a następnie wynik ten zweryfikowano w analizie immunohistochemicznej.

## Omówienie

Typ naciekający HCC stanowi około 10–20% wszystkich przypadków tego nowotworu<sup>(16-20)</sup>. Cechuje go obecność mnogich guzków niewielkich rozmiarów, rozsianych w całej wątrobie, które dają obraz szerzającej się, słabo odgraniczonej zmiany o niewyraźnych brzegach. Choć nie ustalono czynników ryzyka, które mogą być w sposób

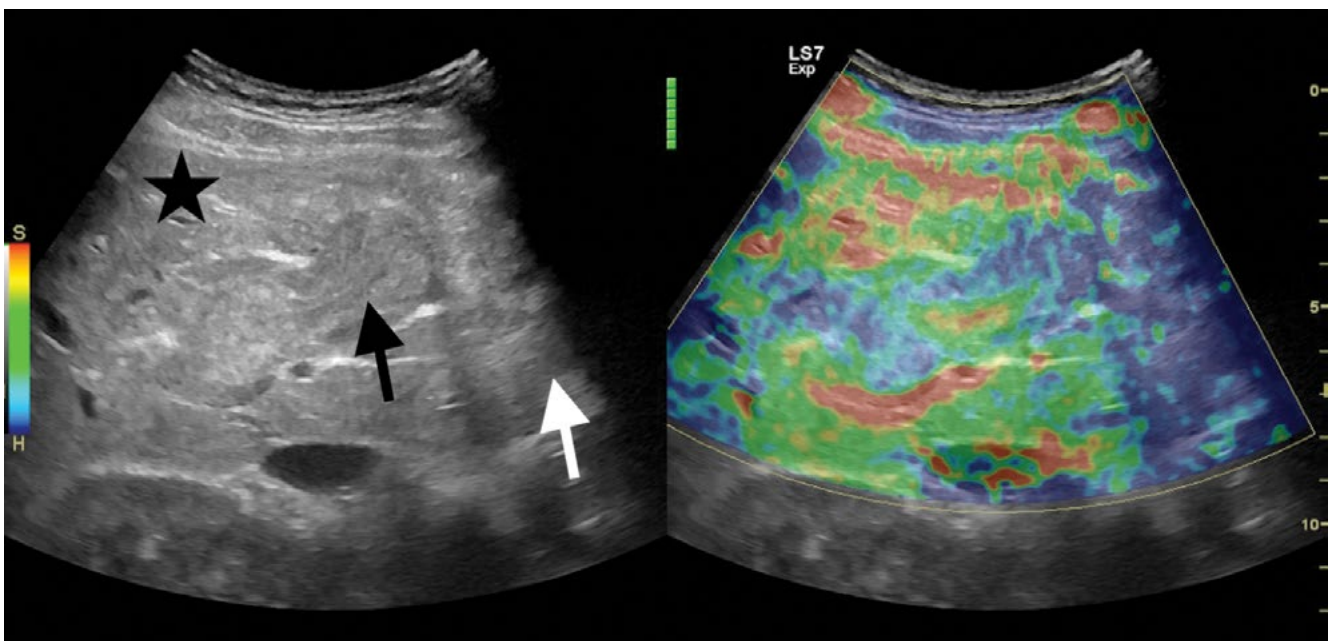


Ryc. 3. Tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym w przekroju poprzecznym. A. Nierówne i niejednorodne wzmocnienie zakrzepu w żyłę wrotnej w fazie tętniczej. B. Ten sam obraz z wypłukaniem kontrastu w fazie żylniej. Świadczy to o obecności zakrzepu nowotworowego

bezsprzeczny związane z rozwojem tej postaci HCC, pojawiły się dowody wskazujące na wpływ wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)<sup>(21,22)</sup>.

Według doniesień stężenie AFP w surowicy cechuje się niską dokładnością diagnostyczną w postaci naciekającej HCC; stężenia te mogą być różnorakie<sup>(23,24)</sup>, a nawet nie odbiegać od normy, tak jak w przedstawionym powyżej przypadku. W ostatnim czasie wprowadzono jednak inne potencjalnie przydatne markery HCC oznaczane z surowicy krwi, takie jak frakcja L3 AFP reagująca z aglutyniną otrzymywaną z soczewicy (*Lens culinaris agglutinin reactive AFP*, AFP-L3) czy des-gamma-karboxy-protrombina (DCP). Uważa się, że dodatni wynik oznaczenia AFP-L3 jest związany z obecnością postaci naciekającej HCC i sugeruje złe rokowanie<sup>(25-27)</sup>.

Ze względu na jego naciekający charakter, omawiany podtyp HCC często stanowi wyzwanie dla radiologów usiłujących ustalić rozpoznanie na podstawie obrazów przekrojowych, szczególnie na tle wątroby o niejednorodnej strukturze, z marskością. Cechy histopatologiczne tego nowotworu odpowiadają niecharakterystycznym, źle odgraniczonym zmianom naciekowym w badaniach obrazowych. W diagnostyce naciekającego HCC pomocne są USG, rezonans magnetyczny (MRI) i wielofazowa TK z kontrastem. Permeacyjny charakter i słabo wyrażone zmiany w przebiegu tej postaci HCC przekładają się na niejednorodną echostrukturę w badaniu USG. Chociaż rola ultrasonografii w diagnostyce rozlanego HCC jest ograniczona<sup>(28)</sup>, badanie to można wykorzystać do ustalenia okolicy do planowanej biopsji celowanej wątroby. W porównaniu z obrazowaniem w skali szarości cenniejszą metodą w kontrolowaniu biopsji wątroby w naciekającym



Ryc. 4. W sonoelastografii niezmienny miąższ wątroby kodowany jest kolorem czerwonym–zielonym (gwiazdka), a zakrzep nowotworowy w żyłę wrotnej oraz zajęty miąższ lewego płata wątroby są kodowane kolorami odpowiednio: niebieskim–zielonym (czarna strzałka) i niebieskim (biała strzałka). Na podstawie legendy kolorów po lewej stronie ryciny kolor czerwony oznacza tkanki mniej sztywne, podczas gdy kolor niebieski oznacza tkanki sztywniejsze od pozostałych. Ponadto kolor zielony odpowiada tkankom o średniej sztywności

HCC może okazać się sonoelastografia. Zajęta okolica narządu przedstawia się bowiem w postaci innego koloru ze względu na większą sztywność tkanki w porównaniu z niezmiennym mięszem wątroby. W obrazowaniu metodą MRI i wielofazowej TK z kontrastem postać naciekająca HCC może być niewidoczna ze względu na zmienny wzorzec wzmocnienia w fazie tętnicznej oraz następujący niejednorodny obraz wypłukania kontrastu<sup>(11,17,19,29)</sup>. Chociaż obraz wypłukania kontrastu w fazie żylny jest rzadziej spotykany w postaci naciekającej niż w innych podtypach HCC<sup>(17,19,30,31)</sup>, nadal stanowi on uznaną i ważną cechę omawianej postaci nowotworu<sup>(32)</sup>. A dokładniej, sygnał ze zmian w przebiegu naciekającego HCC jest często hipointensywny w stosunku do wątroby na obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywny na obrazach T2-zależnych w sekwencjach zależnych od dyfuzji dla wysokich wartości współczynnika b<sup>(11,17-20,23,29-33)</sup>.

Zakrzepica żyły wrotnej to zjawisko powszechne w przebiegu naciekającego HCC<sup>(10,17-20,23,29-32,34)</sup>. Może być nawet pierwszym objawem tego nowotworu, tak jak w opisanym przypadku<sup>(29)</sup>. Szerzenie się nowotworu do żył wątrobowych nie stanowi zjawiska tak częstego jak inwazja żyły wrotnej<sup>(30)</sup>. W USG można odnotować obecność zakrzepu nowotworowego w postaci hip- lub hiperechogenicznej zmiany w świetle żyły wrotnej, powodującej poszerzenie naczynia. Znaczne rozdęcie żyły, arterializacja zakrzepu z obecnością pulsacyjnego przepływu w jego obrębie to cechy wysoce swoiste dla nowotworowej zmiany zakrzepowej w żyłe wrotnej<sup>(18-20,35-37)</sup>. Ostatnio zaproponowano zastosowanie badania USG po podaniu środka cieniującego w celu różnicowania łagodnych zakrzepów w żyłe wrotnej od zmian złośliwych u pacjentów z HCC<sup>(38,39)</sup>. W MRI i TK ze wzmocnieniem kontrastowym zakrzep nowotworowy wykazuje podobny wzorzec wzmocnienia jak guz pierwotny<sup>(18,37,40,41)</sup>. Zakrzep nowotworowy wykazuje też ograniczoną dyfuzję i zwiększony sygnał w sekwencjach T2-zależnych<sup>(18,23,29,41)</sup>.

Postać naciekającą HCC może imitować wiele chorób, w tym ogniskowe zlewne zwłóknienie wątroby (*focal confluent fibrosis*), stłuszczenie geograficzne wątroby, przetoka tętniczo-wrotna, mikroropnie, rak dróg żółciowych (*cholangiocarcinoma*), zawał wątroby oraz rozsiana, przerzutowa choroba nowotworowa (pseudomarskość wątroby). W przeciwieństwie do HCC zmiany w przebiegu zlewego zwłóknienia wątroby wydają się ogólnie słabo unaczynione w fazie tętnicznej i obserwuje się ich opóźnione wzmocnienie<sup>(18,20,31,42-44)</sup>. Stłuszczenie geograficzne wątroby można odróżnić od naciekającej postaci HCC na obrazach w fazie (*in-phase*) i w przeciwfazie (*out-of-phase*) oraz w sekwencjach z saturacją tkanki tłuszczowej<sup>(18,20,45)</sup>. Z kolei przetoka tętniczo-wrotna przedstawia się jako obszar o kształcie klinowatym, ulegający wzmocnieniu tylko w fazie tętnicznej, bez nieprawidłowości w fazie późnej<sup>(20)</sup>. W obrazach MRI i TK po podaniu środka kontrastowego mikroropnie wątroby dają obraz zmian ze wzmocnieniem obwodowym i w okolicy przegród, co jest objawem nietypowym w postaci naciekającej HCC<sup>(46)</sup>. Rozlany charakter *cholangiocarcinoma* może spowodować trudności diagnostyczne. Należy jednak pamiętać, że rak dróg żółciowych jest dużo rzadziej powiązany z zakrzepicą nowotworową i z reguły powoduje

wciągnięcie torebki wątroby<sup>(11,47,48)</sup>. Ponadto *cholangiocarcinoma* ulega głównie wzmocnieniu obwodowemu w kierunku dośrodkowym, co nie jest cechą charakterystyczną dla naciekającej postaci HCC<sup>(18)</sup>. W pojedynczym opisie przypadku Shim i wsp. opisali pacjenta z zawałem wątroby wtórnym do zakrzepowego zapalenia żyły wrotnej, błędnie rozpoznany jako naciekający rak wątroby z obecnością zakrzepu nowotworowego<sup>(49)</sup>. Rozległe zmiany przerzutowe, szczególnie związane z leczeniem przerzutowego raka piersi, mogą imitować marskość wątroby i w ten sposób także naciekającą postać HCC<sup>(50-52)</sup>. W tym przypadku dane z wywiadu dotyczące pierwotnego nowotworu mogą naprowadzić na właściwe rozpoznanie.

Rokowanie w przypadku pacjentów z naciekającym HCC jest znacznie gorsze w porównaniu z pacjentami z ogniskowym podtypem HCC<sup>(21)</sup>. Ponieważ u większości chorych rozpoznanie naciekającego HCC ustalane jest w późnym stadium zaawansowania choroby, gdy już doszło do znacznej inwazji naczyń krwionośnych<sup>(18,19,21,23)</sup>, resekcja chirurgiczna i przeszczepienie wątroby uznaje się zwykle za niemożliwe do wykonania<sup>(18,19,53)</sup>. Skuteczność leczenia wewnątrztrętniczego u chorych z naciekającym HCC budzi kontrowersje z uwagi na sprzeczne wyniki dostępnych obecnie badań<sup>(23,54-56)</sup>. Sorafenib, inhibitor multikinazowy, jest pierwszym lekiem zatwierdzonym do terapii pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym HCC; dotychczas odnotowano korzystne wyniki leczenia<sup>(57-61)</sup>. Jednak oporność na działanie sorafenibu lub nietolerancja tego leku stały się przyczyną przeprowadzenia nowych badań dotyczących opcji leczenia drugiego rzutu<sup>(62-64)</sup>. Hsiao i wsp. wykazali, że sorafenib w skojarzeniu z innymi rodzajami leczenia doprowadził do istotnej poprawy przeżycia całkowitego u chorych z zaawansowanym HCC<sup>(65)</sup>. Ponadto obiecującą formę leczenia stanowi terapia genetyczna wraz z immunoterapią<sup>(66)</sup>.

## Podsumowanie

Naciekający HCC często stanowi wyzwanie dla radiologów. Ze względu na jego rozległy i permeacyjny charakter nowotwór ten jest zwykle rozpoznawany w stadium zaawansowanym, co wiąże się ze złym rokowaniem. Izolowana zakrzepica żyły wrotnej może stanowić pierwszy i jedyny objaw naciekającego HCC. Z tego powodu ważne jest częste kontrolowanie pacjentów z zakrzepicą żyły wrotnej, nawet w przypadku braku nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych lub niewidocznienia zmiany ogniskowej. Znajomość głównych cech charakterystycznych tego nowotworu oraz możliwości wystąpienia różnorodnych znalezisk w badaniach obrazowych jest kluczowa dla radiologów i umożliwia im ustalenie szybkiego rozpoznania oraz wdrożenie odpowiedniego postępowania klinicznego.

## Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie do niej prawo.*

## Piśmiennictwo

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
2. Budny A, Kozłowski P, Kamińska M, Jankiewicz M, Kolak A, Budny B *et al.*: [Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma]. *Pol Merkur Lekarski* 2017; 43: 133–139.
3. Jindal A, Thadi A, Shailubhai K: Hepatocellular carcinoma: etiology and current and future drugs. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9: 221–232.
4. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y: Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol* 2018; 68: 526–549.
5. Society AC: Liver cancer risk factors 2019 [updated April 1, 2019]. Online: <https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
6. Shafizadeh N, Kakar S: Hepatocellular carcinoma: histologic subtypes. *Surg Pathol Clin* 2013; 6: 367–384.
7. El Jabbour T, Lagana SM, Lee H: Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 1653–1665.
8. Torbenson MS: Morphologic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 365–391.
9. Han YS, Choi DL, Park JB: Cirrhotomimetic type hepatocellular carcinoma diagnosed after liver transplantation – eighteen months of follow-up: a case report. *Transplant Proc* 2008; 40: 2835–2836.
10. Okuda K, Noguchi T, Kubo Y, Shimokawa Y, Kojiro M, Nakashima T: A clinical and pathological study of diffuse type hepatocellular carcinoma. *Liver* 1981; 1: 280–289.
11. Kim YK, Han YM, Kim CS: Comparison of diffuse hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma using sequentially acquired gadolinium-enhanced and Resovist-enhanced MRI. *Eur J Radiol* 2009; 70: 94–100.
12. Rogoveanu I, Văcaru D, Gheonea D, Georgescu CV, Comănescu V, Ciurea T: Diagnostic particularities in primitive diffuse form hepatocellular carcinoma associated with portal vein thrombosis. *Rom J Morphol Embryol* 2005; 46: 317–321.
13. Jakate S, Yabes A, Giusto D, Naini B, Lassman C, Yeh MM *et al.*: Diffuse cirrhosis-like hepatocellular carcinoma: a clinically and radiographically undetected variant mimicking cirrhosis. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 935–341.
14. Ho CM, Liang PC, Hu RH, Lee PH: Diffuse cirrhosis-like recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Surgery* 2016; 160: 519–520.
15. Poddar N, Avezbakiyev B, He Z, Jiang M, Gohari A, Wang JC: Hepatocellular carcinoma presenting as an incidental isolated malignant portal vein thrombosis. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43: 486–489.
16. Trevisani F, Caraceni P, Bernardi M, D'Intino PE, Arienti V, Amorati P *et al.*: Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italian patients. Relationship with demographic, environmental, and clinical factors. *Cancer* 1993; 72: 1557–1563.
17. Kanematsu M, Semelka RC, Leonardou P, Mastropasqua M, Lee JK: Hepatocellular carcinoma of diffuse type: MR imaging findings and clinical manifestations. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 189–195.
18. Reynolds AR, Furlan A, Fetzer DT, Sasatomi E, Borhani AA, Heller MT *et al.*: Infiltrative hepatocellular carcinoma: what radiologists need to know. *Radiographics* 2015; 35: 371–386.
19. Demirjian A, Peng P, Geschwind JF, Cosgrove D, Schutz J, Kamel IR *et al.*: Infiltrating hepatocellular carcinoma: seeing the tree through the forest. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2089–2097.
20. Sereni CP, Rodgers SK, Kirby CL, Goykhman I: Portal vein thrombus and infiltrative HCC: a pictorial review. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 159–170.
21. Benvegnù L, Noventa F, Bernardinello E, Pontisso P, Gatta A, Alberti A: Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. *Gut* 2001; 48: 110–115.
22. Myung SJ, Yoon JH, Kim KM, Gwak GY, Kim YJ, Yu JW *et al.*: Diffuse infiltrative hepatocellular carcinomas in a hepatitis B-endemic area: diagnostic and therapeutic impediments. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 266–270.
23. Kneuert PJ, Demirjian A, Firoozmand A, Corona-Villalobos C, Bhagat N, Herman J *et al.*: Diffuse infiltrative hepatocellular carcinoma: assessment of presentation, treatment, and outcomes. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2897–2907.
24. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C *et al.*: Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 524–532.
25. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M *et al.*: Relationship between Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and pathologic features of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25: 848–853.
26. Okuda H, Saito A, Shiratori K, Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M: Clinicopathologic features of patients with primary malignant hepatic tumors seropositive for alpha-fetoprotein-L3 alone in comparison with other patients seropositive for alpha-fetoprotein-L3. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 759–764.
27. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Yamamoto M *et al.*: Clinicopathologic features of patients with hepatocellular carcinoma seropositive for alpha-fetoprotein-L3 and seronegative for des-gamma-carboxy prothrombin in comparison with those seropositive for des-gamma-carboxy prothrombin alone. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 772–778.
28. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttill RW *et al.*: CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 161–167.
29. Lim S, Kim YK, Park HJ, Lee WJ, Choi D, Park MJ: Infiltrative hepatocellular carcinoma on gadolinium-enhanced and diffusion-weighted MRI at 3.0T. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39: 1238–1245.
30. Hahloğlu N, Özkavucu E, Erden A, Erden I: MR imaging in diffuse-type hepatocellular carcinoma with synchronous portal vein thrombi. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 158–164.
31. Park YS, Lee CH, Kim BH, Lee J, Choi JW, Kim KA *et al.*: Using Gd-EOB-DTPA-enhanced 3-T MRI for the differentiation of infiltrative hepatocellular carcinoma and focal confluent fibrosis in liver cirrhosis. *Magn Reson Imaging* 2013; 31: 1137–1142.
32. Rosenkrantz AB, Lee L, Matza BW, Kim S: Infiltrative hepatocellular carcinoma: comparison of MRI sequences for lesion conspicuity. *Clin Radiol* 2012; 67: e105–111.
33. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB: CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology* 2014; 273: 30–50.
34. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA: MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* 2008; 247: 311–330.
35. Dodd GD 3rd, Memel DS, Baron RL, Eichner L, Santiguada LA: Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: does sonographic detection of intrathrombus flow allow differentiation of benign and malignant thrombus? *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 573–577.
36. Margini C, Berzigotti A: Portal vein thrombosis: The role of imaging in the clinical setting. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 113–120.
37. Tublin ME, Dodd GD 3rd, Baron RL: Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 719–723.
38. Raza SA, Jang HJ, Kim TK: Differentiating malignant from benign thrombosis in hepatocellular carcinoma: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2014; 39: 153–161.
39. Tarantino L, Ambrosino P, Di Minno MN: Contrast-enhanced ultrasound in differentiating malignant from benign portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9457–9460.
40. Shah ZK, McKernan MG, Hahn PF, Sahani DV: Enhancing and expansile portal vein thrombosis: value in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with multiple hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1320–1323.
41. Catalano OA, Choy G, Zhu A, Hahn PF, Sahani DV: Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2010; 254: 154–162.

42. Brancatelli G, Baron RL, Federle MP, Sparacia G, Pealer K: Focal confluent fibrosis in cirrhotic liver: natural history studied with serial CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1341–1347.
43. Ohtomo K, Baron RL, Dodd GD 3rd, Federle MP, Miller WJ, Campbell WL *et al.*: Confluent hepatic fibrosis in advanced cirrhosis: appearance at CT. *Radiology* 1993; 188: 31–35.
44. Ohtomo K, Baron RL, Dodd GD 3rd, Federle MP, Ohtomo Y, Confer SR: Confluent hepatic fibrosis in advanced cirrhosis: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1993; 189: 871–874.
45. Pokharel SS, Macura KJ, Kamel IR, Zaheer A, Current MR imaging lipid detection techniques for diagnosis of lesions in the abdomen and pelvis. *Radiographics* 2013; 33: 681–702.
46. Mortelé KJ, Segatto E, Ros PR: The infected liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2004; 24: 937–955.
47. Chung YE, Kim MJ, Park YN, Choi JY, Pyo JY, Kim YC *et al.*: Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29: 683–700.
48. Lee WJ, Lim HK, Jang KM, Kim SH, Lee SJ, Lim JH *et al.*: Radiologic spectrum of cholangiocarcinoma: emphasis on unusual manifestations and differential diagnoses. *Radiographics* 2001; 21: S97–S116.
49. Shim M, Yang TY, Cho NG, Woo A, Kim E, Park K *et al.*: Hepatic infarction caused by portal vein thrombophlebitis misdiagnosed as infiltrative hepatic malignancy with neoplastic thrombus. *Korean J Gastroenterol* 2016; 68: 156–160.
50. Jüngst C, Kramer J, Schneider G, Lammert F, Zimmer V: Subacute liver failure by pseudocirrhotic metastatic breast cancer infiltration. *Ann Hepatol* 2013; 12: 834–836.
51. Young ST, Paulson EK, Washington K, Gulliver DJ, Vredenburg JJ, Baker ME: CT of the liver in patients with metastatic breast carcinoma treated by chemotherapy: findings simulating cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1385–1388.
52. Jha P, Poder L, Wang ZJ, Westphalen AC, Yeh BM, Coakley FV: Radiologic mimics of cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 993–999.
53. Ochiai T, Sonoyama T, Ichikawa D, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C *et al.*: Poor prognostic factors of hepatectomy in patients with resectable small hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 197–202.
54. Lopez RR Jr., Pan SH, Hoffman AL, Ramirez C, Rojter SE, Ramos H *et al.*: Comparison of transarterial chemoembolization in patients with unresectable, diffuse vs focal hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2002; 137: 653–657; discussion 657–658.
55. Jang ES, Yoon JH, Chung JW, Cho EJ, Yu SJ, Lee JH *et al.*: Survival of infiltrative hepatocellular carcinoma patients with preserved hepatic function after treatment with transarterial chemoembolization. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 635–643.
56. Kim SB: Diffuse infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis completely cured by transcatheter arterial chemoembolization: case report with 8-year follow-up. *Case Rep Gastroenterol* 2016; 10: 623–628.
57. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020–1022.
58. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF *et al.*: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390.
59. Kim HY, Park JW, Nam BH, Kim HK, Choi JI, Kim TH *et al.*: Survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: sorafenib versus other treatments. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1612–1618.
60. Mehta N, Fidelman N, Sarkar M, Yao FY: Factors associated with outcomes and response to therapy in patients with infiltrative hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 572–578.
61. Endo Y, Miyamoto M, Koujima T, Watanabe Y, Kawai T, Toda K *et al.*: [A case of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion successfully treated by sorafenib]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 963–965.
62. Ray EM, Sanoff HK: Optimal therapy for patients with hepatocellular carcinoma and resistance or intolerance to sorafenib: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma* 2017; 4: 131–138.
63. Marino D, Zichi C, Audisio M, Sperti E, Di Maio M: Second-line treatment options in hepatocellular carcinoma. *Drugs Context* 2019; 8: 212577.
64. Personeni N, Pressiani T, Rimassa L: Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma failing previous treatment with sorafenib. *Future Oncol* 2019; 15: 2449–2462.
65. Hsiao P, Hsieh KC, Chen YS, Hsu CC, Lo GH, Li YC *et al.*: Sorafenib with concurrent multiple-line therapies improves overall survival in advanced stage hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16074.
66. Reghupaty SC, Sarkar D: Current status of gene therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11.