

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Lesões Hepáticas Focais

Filipa Maria Baptista de Lima Furtado

M

2022



LESÕES HEPÁTICAS FOCAIS

CASO CLÍNICO, COM ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Filipa Maria Baptista de Lima Furtado (filipa.furtado@sapo.pt)

Mestrado Integrado em Medicina – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador: Professor Doutor Ricardo Jorge Marcos-Pinto

Assistente Graduado de Gastrenterologia do Centro Hospitalar do Porto

Coorientadora: Doutora Joana Inês Alves da Silva

Interna de Formação Específica de Gastrenterologia do Centro Hospitalar do Porto

Junho 2022

Assinatura estudante:

Filipa Laura Fuetado

Assinatura orientador:

Roberto Gonçalves

Assinatura coorientador:

Josana Inês Alves da Silva

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Ricardo Marcos-Pinto, por ter aceitado orientar este projeto e por toda a disponibilidade e ajuda.

À minha coorientadora, Doutora Joana Inês Silva, por ter sido incansável durante todo o processo e por todo o conhecimento que partilhou comigo.

À minha família e amigos, pelo apoio incondicional nestes últimos seis anos.

RESUMO

INTRODUÇÃO

As lesões hepáticas focais representam um desafio na prática clínica dado o amplo espectro de diagnósticos diferenciais, benignos e malignos, a ter em consideração. A associação de uma história clínica exaustiva, um exame objetivo, achados analíticos (incluindo marcadores tumorais) e de imagem pode ser suficiente para se chegar a um diagnóstico. No entanto, em caso de dúvida, e sobretudo quando há suspeita de malignidade, pode-se tornar necessária a realização de uma biópsia. Feito o diagnóstico, é necessário determinar a abordagem terapêutica destas lesões.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 61 anos, com antecedentes de consumo alcoólico excessivo (100g/dia) e melanoma da úvea há 19 anos foi referenciado para consulta externa de hepatologia por queixas de emagrecimento, fadiga, perda de apetite e dor abdominal associadas a achados imagiológicos abdominais anormais, nomeadamente com a presença de múltiplos nódulos hepáticos focais hipovasculares. Foi completado o estudo com análises laboratoriais, colonoscopia e tomografia computadorizada torácica. Perante os achados e na ausência de um diagnóstico, foi decidida a realização de biópsia hepática percutânea.

DISCUSSÃO

Apesar de os exames de imagem serem a base do diagnóstico, a clínica e os antecedentes do doente são fundamentais. As principais modalidades de imagem utilizadas são a ecografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética contrastada, todas com as suas vantagens e desvantagens, existindo sempre a possibilidade de realizar biópsia em caso de dúvidas diagnósticas. Cerca de 50% dos doentes com neoplasias malignas sólidas irá evoluir para metastização hepática, sendo que a abordagem de lesões suspeitas de metastização implica a pesquisa do eventual tumor primário e eventual realização de biópsia da lesão hepática, sendo a única exceção a esta abordagem o carcinoma hepatocelular em doentes com fígado cirrótico. O tratamento destas lesões é bastante complexo não só pela variabilidade interindividual, mas também porque existem diferenças entre os vários fenótipos tumorais, pelo que a resposta às diferentes modalidades terapêuticas nem sempre é linear.

CONCLUSÃO

A abordagem de lesões hepáticas focais deve conciliar a informação clínica com os variados meios complementares de diagnóstico que estão à disposição. O presente caso clínico reforça a importância dos antecedentes médicos do doente na tomada de decisões diagnósticas e terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: lesões hepáticas focais; metástases hepáticas

ABSTRACT

INTRODUCTION

Focal liver lesions remain a challenge in clinical practice due to the many different diagnosis, benign and malignant, that must be considered. Combining a thorough clinical history, physical examination, laboratory tests results (including tumoral markers) and imaging findings may be sufficient to establish a diagnosis. Nevertheless, when in doubt, and especially when there is a suspicion of malignancy, it may become necessary to perform a biopsy of the lesion. Once a diagnosis is reached, one must define the therapeutic approach of these patients.

CLINICAL CASE

A 61-year-old male patient, with a history of excessive alcohol consumption (100g/day) and a diagnosis of uveal melanoma 19 years ago was referred to the hepatology outpatient department due to complaints of weight loss, fatigue, appetite loss and abdominal pain, associated with abnormal abdominal imaging findings, namely multiple hepatic hypovascular nodules. The patient was submitted to laboratory tests, a colonoscopy and a thoracic CT scan. Since no diagnosis was established, it was decided to perform a percutaneous liver biopsy.

DISCUSSION

Even though imaging exams are the main diagnostic tools, the patient's clinical history is critical. The most used imaging modalities are ultrasound, computed tomography and magnetic resonance, with contrast, all of them with their advantages and disadvantages. When in doubt, the clinician has always the possibility to perform a liver biopsy. Around 50% of patients with solid malignant tumors will eventually present with liver metastasis. The approach of these patients involves searching for a primary malignant tumor and, eventually, performing a biopsy of the hepatic lesion, with the hepatocellular carcinoma in a patient with liver cirrhosis being the only exception to this rule. The treatment approach is quite complex not only due to the differences between each patient but also due to the different tumor phenotypes.

CONCLUSION

The approach to a patient with focal liver lesions must combine clinical information and imaging findings. This case report shows that special attention must be paid to the patient's medical history since it can change the diagnosis and therapeutic approach.

KEYWORDS: focal liver lesions; liver metastasis

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT – alanina aminotransferase
AST – aspartato aminotransferase
CHC – carcinoma hepatocelular
CA 125 – *cancer antigen 125*
CA 15.3 – *cancer antigen 15.3*
CA 19.9 – *cancer antigen 19.9*
CEA – antigénio carcinoembrionário
DHL – desidrogenase do lactato
EASL – *European Association for the Study of the Liver*
EDA – endoscopia digestiva alta
FA – fosfatase alcalina
Gd-BOPTA - gadobenato de dimeglumina
Gd-EOB - ácido gadoxético
GGT - gama-glutamil transferase
HNF – hiperplasia nodular focal
RMN – ressonância magnética nuclear
TC – tomografia computadorizada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tomografia computadorizada abdominal ilustrativa de metastização hepática difusa

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	i
RESUMO	ii
ABSTRACT.....	iv
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vi
ÍNDICE.....	vii
INTRODUÇÃO	1
CASO CLÍNICO.....	3
DISCUSSÃO	5
LESÕES BENIGNAS.....	5
HEMANGIOMA	5
HIPERPLASIA NODULAR FOCAL	6
ADENOMA HEPATOCELULAR	6
CISTO HEPÁTICO.....	7
LESÕES MALIGNAS	8
CARCINOMA HEPATOCELULAR	8
COLANGIOCARCINOMA.....	9
METÁSTASES	10
MEIOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA.....	11
ECOGRAFIA.....	12
TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA.....	13
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	13
BIÓPSIA.....	15
TERAPÊUTICA	16
CONCLUSÃO	18
FIGURAS	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

INTRODUÇÃO

A crescente disponibilidade de meios complementares de diagnóstico imagiológicos tem-se traduzido num aumento da deteção de lesões hepáticas focais.¹ Apesar de estas lesões serem frequentemente identificadas em indivíduos assintomáticos e saudáveis, existem situações nas quais a presença de antecedentes pessoais de doença hepática crónica ou patologia neoplásica são importantes pistas diagnósticas.²

Estas lesões hepáticas continuam, no entanto, a representar um verdadeiro desafio na medida em que existe uma grande variedade de patologias, benignas e malignas, a ter em consideração.³ Para além disso, parece não haver consenso internacional quanto a certos aspetos da abordagem destas lesões.^{2,4}

A avaliação destes doentes implica a realização de uma história clínica exaustiva com particular foco na identificação de fatores de risco para doença hepática crónica (e eventual cirrose hepática), tais como hepatites víricas, consumo de álcool, exposição a fármacos ou outros tóxicos comprovadamente nocivos para o fígado, sendo igualmente importante inquirir acerca da existência de história pessoal e/ou familiar de malignidade e acerca de pormenores como realização de viagens recentes.² Os exames de imagem desempenham um papel crucial na correta identificação de lesões hepáticas focais, sendo que podem tornar desnecessária a realização de intervenções diagnósticas mais invasivas como a biópsia.^{5,6}

Frequentemente, as lesões hepáticas focais são inicialmente detetadas mediante realização de ecografias abdominais ou tomografias computadorizadas (TC) simples/monofásicas.⁷ No entanto, o diagnóstico preciso de muitas destas lesões baseia-se na identificação de padrões de realce vasculares característicos e apenas conseguidos com recurso a exames de imagem contrastados, nomeadamente TC ou ressonância magnética nuclear (RMN).⁸

O padrão vascular e outras características fornecidas pelos exames de imagem associados a um estudo analítico e a uma anamnese cuidada permitem fazer um diagnóstico com confiança. No entanto, num número ainda significativo de casos, o diagnóstico definitivo é apenas feito mediante estudo anatomopatológico.³

Neste trabalho vai ser apresentado um caso clínico de um doente que foi referenciado à consulta externa de hepatologia por lesões hepáticas focais identificadas numa TC. Após a descrição do doente segue-se uma discussão com o intuito de enquadrar o caso apresentado na bibliografia disponível sobre o tema, sendo que posteriormente o foco será no diagnóstico etiológico específico

do doente. Acresce ainda discussão das principais abordagens terapêuticas deste doente em particular.

Pretende-se com este trabalho enfatizar a importância de uma abordagem sistemática de lesões hepáticas focais, com destaque para a relevância dos processos de anamnese, diagnóstico, e tratamento.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 61 anos, caucasiano. Nos seus antecedentes pessoais destacam-se cardiopatia isquémica (enfarte agudo do miocárdio há 15 anos, atualmente sob profilaxia secundária com ácido acetilsalicílico 100mg), diabetes mellitus (diagnóstico há 3 anos, medicado com metformina 1000mg), hipertensão arterial (medicado com lisinopril 5mg e bisoprolol 5mg), dislipidemia (medicado com atorvastatina), tabagismo, alcoolismo crónico significativo (consumo prévio de 100g/dia; abstinência há cerca de 2 anos) e cirurgia prévia com enucleação do olho esquerdo e colocação de prótese ocular, há 19 anos, por melanoma da úvea.

O doente foi referenciado pela sua médica de família para consulta externa de hepatologia por queixas de emagrecimento, fadiga, perda de apetite e dor abdominal, sem fatores aliviadores, associadas a achados imagiológicos abdominais anormais. Terá realizado uma TC no mês anterior que demonstrava hepatomegalia volumosa, com prolongamento do lobo hepático direito até ao plano da espinha ilíaca anterossuperior e com presença de inúmeros nódulos, dispersos por todos os segmentos hepáticos, de natureza hipovascular, na sua maioria com áreas císticas no seu interior. Sobressaía um nódulo dominante com cerca de 17 cm que ocupava a maior parte da vertente do lobo direito (segmento IV e V) com carácter exofítico. Os outros nódulos tinham pontualmente carácter confluyente o que dificultava a sua medição individual (entre 1cm e 9cm). A veia porta mantinha-se permeável, mas ligeiramente comprimida pelo nódulo dominante. O mesmo se verificava na artéria hepática e veias suprahepáticas que também se apresentavam com alguma distorção causada pelas nodularidades (figura 1). Sem referência a outras alterações do parênquima hepático. Concomitantemente à TC realizou uma endoscopia digestiva alta (EDA) que não demonstrava sinais endoscópicos de hipertensão portal, mas apenas aparente compressão extrínseca ao nível do antro.

Na consulta de hepatologia, para além das queixas referidas, o doente menciona também noção de aumento do perímetro abdominal desde há cerca de 2 meses. Ao exame físico, apresentava-se pálido e com hepatomegalia (bordo hepático palpável cerca de 20 cm abaixo do rebordo costal), sem sinais clínicos de ascite nem evidência de sinais de descompensação de eventual doença hepática crónica de base.

Foi completado o estudo com análises laboratoriais, colonoscopia e TC torácica.

Analicamente destacava-se AST - 160 U/L (10-34 U/L), ALT - 47 (10-44 U/L), FA - 816 U/L (40-129 U/L), GGT - 811 U/L (10-66 U/L), DHL - 2280 U/L (135-225 U/L), α -fetoproteína - 3 μ g/L (< 7 μ g/L), CA 125 - 31,6 U/mL (< 35 U/mL), CA 15.3 - 17,9 U/mL (< 25 U/mL), CEA - 2,4 μ g/L (< 5 μ g/L se

fumador), CA 19.9 - 69,9 U/mL (< 27 U/mL). Sem lesões aparentes na TC torácica. Na colonoscopia não se identificaram lesões, à exceção de divertículos no cólon ascendente e sigmoide.

Perante os achados e na ausência de um diagnóstico, foi decidida a realização de biópsia hepática percutânea do nódulo dominante, ecoguiada, com agulha de 18G. A histologia revelou neoplasia maligna de células epitelioides contendo abundante pigmento melânico, a favorecer o diagnóstico de metástase de melanoma (sem mutação BRAF nem MEK).

O doente foi encaminhado para consulta de oncologia, tendo sido proposta terapêutica com pembrolizumab, um inibidor do *checkpoint* imunológico. À data de início da terapêutica apresentava caquexia marcada, anorexia e edema marcado dos membros inferiores.

Dois meses após início da terapêutica recorreu ao serviço de urgência por dor abdominal difusa. Acrescia ainda um agravamento progressivo do cansaço/dispneia para pequenos esforços nos dias prévios. Ao exame físico destacava-se um abdómen globoso, pétreo, com múltiplas organomegalias e dor à palpação do hipogastro. Mantinha os edemas bilaterais dos membros inferiores. Analiticamente destacava-se anemia, ligeiro aumento da bilirrubina total à custa da direta e aumento marcado das transaminases e enzimas de citocolestase hepática. Foram excluídas complicações agudas, nomeadamente tromboembólicas, assumindo-se quadro clínico em contexto de progressão de doença neoplásica. Foi admitido em internamento para otimização terapêutica, nomeadamente sintomática. Dado o agravamento clínico e deficiente estado geral, foi decidido suspender imunoterapia e iniciar tratamento sintomático exclusivo, tendo sido referenciado à Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados.

DISCUSSÃO

A identificação de lesões hepáticas focais implica ter em consideração um vasto leque de diagnósticos diferenciais que inclui patologias benignas e malignas.

As lesões benignas são relativamente comuns e raramente representam emergências médicas.⁹ Constituem um grupo de lesões bastante heterogêneo na medida em que podem ter origem em vários tipos celulares. São frequentemente achados incidentais.⁷

No entanto, perante um doente com história conhecida de neoplasia maligna ou com antecedentes de doença hepática crónica, nomeadamente cirrose, a presença de uma lesão hepática focal deve levantar a suspeita de eventual etiologia maligna.³ Uma lesão nodular num fígado cirrótico engloba um amplo espectro de diagnósticos diferenciais desde nódulos regenerativos, nódulos displásicos de baixo ou alto grau e, eventualmente, carcinoma hepatocelular (CHC).¹⁰ Contudo, a identificação de uma lesão hepática focal num fígado cirrótico implica sempre a exclusão de CHC, dada a alta probabilidade pré-teste deste diagnóstico. Já num fígado não cirrótico existem outros diagnósticos com probabilidade igual ou superior à de CHC e o doente é na maioria das vezes submetido a biópsia antes de se avançar com um diagnóstico de malignidade.¹⁰

LESÕES BENIGNAS

HEMANGIOMA

Os hemangiomas representam a lesão hepática focal mais frequente, com uma prevalência estimada de 5% na população geral. Estas lesões podem ser diagnosticadas em qualquer faixa etária, contudo, existe um discreto predomínio no sexo feminino, entre os 30 e 50 anos.⁷

São lesões tipicamente pequenas (< 4 cm), solitárias e assintomáticas, no entanto, os hemangiomas gigantes, com dimensões superiores a 10 cm, podem estar associados a dor abdominal ou à síndrome de Kasabach-Merrit (associação de uma lesão vascular, trombocitopenia e coagulopatia de consumo).⁷

A sua etiologia não está claramente compreendida, mas estima-se que estas lesões resultem da ectasia progressiva de vasos sanguíneos previamente existentes.¹ Por falta de evidência científica atualmente não há qualquer recomendação formal para interromper a toma de contraceptivos orais em mulheres com hemangiomas, apesar de ter sido equacionada uma possível associação entre ambos.⁹

Em ecografia, um hemangioma surge como uma massa hepática hiperecótica e homogênea, com limites bem definidos.⁷ Já em exames de imagem contrastados, estas lesões apresentam um realce inicialmente periférico com posterior progressão centrípeta do contraste.⁹ Na RMN os hemangiomas apresentam um hipersinal em T2.⁷

Na grande maioria dos doentes a abordagem é conservadora, sem necessidade de *follow-up* a longo prazo.⁷ Na presença de sintomas, estão disponíveis técnicas como ressecção cirúrgica, enucleação da lesão, ablação percutânea com radiofrequências ou microondas.¹¹

HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

A hiperplasia nodular focal (HNF) constitui a segunda lesão benigna mais comum, com uma prevalência estimada de 0,4 – 3%.⁷ Apesar de existir um predomínio evidente destas lesões no sexo feminino, não parece existir qualquer associação com a toma de contraceptivos orais nem com a gravidez.⁹

A fisiopatologia destas lesões ainda suscita alguma discussão, no entanto, atualmente considera-se que representam uma reação hiperplásica a uma malformação vascular hepática (congénita ou adquirida).¹²

A maioria é diagnosticada incidentalmente, porém alguns casos podem ser sintomáticos.¹³ O principal objetivo da avaliação destas lesões consiste em diferenciá-las de outras lesões hepáticas hipervasculares (adenoma, carcinoma hepatocelular ou metástases hipervasculares).¹²

Estas lesões apresentam um realce bastante precoce na fase arterial dos exames de imagem contrastados.⁹ Em exames ecográficos, a HNF é ligeiramente hipo/isoecótica.⁷ Independentemente da modalidade de imagem, a presença de uma cicatriz central é característica.⁷

Uma vez estabelecido o diagnóstico, a abordagem terapêutica é geralmente conservadora, sem necessidade de *follow-up*. A ressecção cirúrgica estará reservada para lesões com crescimento progressivo, lesões de grandes dimensões (> 10cm) ou lesões associadas a sintomas compressivos.¹²

ADENOMA HEPATOCELULAR

O adenoma hepatocelular é relativamente raro, com uma prevalência cerca de dez vezes inferior à da HNF. À semelhança desta lesão é mais frequente em mulheres jovens, entre os 35 e os 40 anos.⁷

Ao contrário das outras lesões hepáticas benignas, existe uma forte associação entre o uso de contraceptivos orais ou outras hormonas esteroides (nomeadamente esteroides anabólicos) e o aparecimento de adenomas hepatocelulares, pelo que se justifica a suspensão da toma destes fármacos em doentes com estas lesões.⁷ Existe também uma associação com síndrome metabólica e doenças de armazenamento de glicogénio.¹⁴

O adenoma hepatocelular está também mais frequentemente associado ao surgimento de complicações como hemorragia e transformação maligna.¹⁴ No entanto, estudos genéticos e moleculares permitiram identificar quatro subtipos de adenomas e verificou-se que as complicações descritas não estão uniformemente distribuídas por eles. Esses subtipos são o adenoma associado a inativação de HNF-1 α , adenoma inflamatório, adenoma associado a ativação de β -catenina (subtipo com maior risco de hemorragia e transformação maligna) e adenoma não-classificado.⁷ Nas *guidelines* publicadas pela *European Association for the Study of the Liver* (EASL) em 2016 reforça-se o papel da RMN no diagnóstico de adenomas hepatocelulares, com uma especificidade superior a 90% na identificação correta de adenomas associados a inativação de HNF-1 α e adenomas inflamatórios. No entanto, um dos grandes desafios prende-se com a identificação imagiológica de outros subtipos de adenomas e a distinção entre verdadeiros adenomas hepatocelulares e lesões malignas.¹⁴ São lesões que apresentam geralmente um realce periférico, homogéneo, em exames de imagem contrastados.¹

Dada a propensão para hemorragia e degeneração maligna, a abordagem terapêutica deste tipo de lesões tende a ser mais agressiva. Perante um adenoma com dimensões superiores a 5 cm deve ser ponderada ressecção cirúrgica.¹ Existem, no entanto, terapêuticas menos invasivas, sendo a ablação percutânea um dos procedimentos mais aplicados.¹¹ Adenomas com dimensões mais reduzidas podem ser abordados de forma conservadora, desde que assegurado um *follow-up* regular durante um mínimo de 2 anos.¹ A identificação de um adenoma num indivíduo do sexo masculino tem sempre indicação cirúrgica dado o maior potencial de malignização.¹¹

CISTO HEPÁTICO

Os cistos hepáticos são lesões benignas com uma prevalência estimada de 15-18%.¹⁵ Os subtipos mais comuns e que serão abordados nesta dissertação são os cistos hepáticos simples, cistoadenomas hepáticos e cistos hidáticos.¹

Os cistos hepáticos simples podem ser solitários ou múltiplos (possível doença hepática policística).¹⁵ Estes cistos representam um processo de exclusão de porções de ductos

hepatobiliares que deixam de ter qualquer comunicação com o restante sistema ductal. São geralmente lesões assintomáticas, com pequenas dimensões (< 1 cm), mas podem atingir cerca de 30 cm e estarem associadas a sintomas como dor abdominal ou saciedade precoce.¹ A ecografia é o melhor exame de imagem não só para diagnóstico como também para *follow-up*. Os cistos simples surgem como lesões anecóicas, uniloculares, com paredes impercetíveis e reforço acústico posterior. Já em exames contrastados estas lesões não apresentam qualquer realce vascular.¹⁶ Não existe evidência de que os cistos hepáticos simples apresentem risco de degeneração maligna pelo que a sua abordagem é geralmente conservadora, sem necessidade de *follow-up*.¹

Os cistoadenomas hepáticos representam cerca de 1-5% dos cistos hepáticos e apresentam geralmente grandes dimensões (> 4 cm).¹ Podem ser de dois tipos: serosos ou mucinosos. A grande maioria (90%) é intra-hepática, localizando-se os restantes 10% nas vias biliares extra-hepáticas.¹

Em exames ecográficos, os cistoadenomas hepáticos surgem como lesões hipocóicas com paredes espessadas e irregulares.¹⁷ São consideradas lesões precursoras de cistoadenocarcinomas, no entanto, ainda não foram identificadas características lesionais claras e preditoras de tal evolução. Ainda assim, está recomendada a sua exérese cirúrgica.¹ A TC é complementar à ecografia na avaliação do cistoadenoma, sendo mais específica na caracterização dos septos. A RM é outro método de imagem útil na avaliação destas lesões, destacando-se sinal T1 homogéneo de baixa intensidade e T2 com alta intensidade.¹⁷

Os cistos hidáticos surgem na sequência de infeção por *Echinococcus granulosus*. Estas lesões estão sob grande tensão pelo que rompem facilmente. Podem ser assintomáticos, no entanto, os cistos com grandes dimensões podem desencadear uma resposta inflamatória grave.¹ A aparência ecográfica destas lesões é bastante semelhante à de cistos simples, sendo que a TC é superior para avaliar a extensão da doença e presença de eventuais complicações.¹⁷

LESÕES MALIGNAS

CARCINOMA HEPATOCELULAR

O CHC representa uma causa importante de morbimortalidade em doentes com doença hepática crónica.¹⁸ Corresponde à neoplasia hepática primária mais frequente e a sua prevalência está a aumentar.¹⁹ Está geralmente associado a um mau prognóstico, com uma taxa de sobrevivência de 15% aos 5 anos¹, no entanto, em estadios precoces há a possibilidade de intervir mediante resseção local, ablação percutânea ou transplante.¹⁸

Existem fatores de risco identificados, nomeadamente, infeções víricas (hepatite B e hepatite C), consumo de álcool, doenças hepáticas autoimunes (hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária), distúrbios metabólicos (hemocromatose, doença de Wilson, défice de α -1 antitripsina) e esteatohepatite não-alcoólica.⁶ Os doentes nos quais se identifiquem estes fatores devem ser monitorizados periodicamente de acordo com programas de vigilância específicos.¹⁹

Em doentes cirróticos, o diagnóstico de CHC pode ser feito apenas com base em achados imagiológicos dada a reorganização vascular específica que ocorre na carcinogénese hepática e a alta probabilidade pré-teste de CHC nestes doentes.²⁰ Os exames de imagem contrastados revelam uma lesão com realce na fase arterial tardia seguido de fenómeno de *washout* na fase portal e fase venosa tardia. Contudo, certas metástases hipervasculares podem apresentar padrões de realce semelhantes e devem ser diferenciadas desta neoplasia.²¹

Num fígado não cirrótico, as características imagiológicas de CHC são em tudo semelhantes às descritas para um fígado cirrótico. No entanto, a especificidade dos exames de imagem é inferior na medida em que existem diagnósticos alternativos que são mais prevalentes (adenoma hepatocelular, metástases hipervasculares). Torna-se assim necessário proceder a um estudo anatomopatológico.²⁰

Os doentes de alto risco para CHC devem ser vigiados mediante realização de exames de imagem, como a ecografia, e eventual doseamento de marcadores tumorais, como a α -fetoproteína.²⁰ Uma vez que as lesões podem ter um aspeto bastante heterogéneo, a identificação de uma lesão nova ou de uma lesão em crescimento (> 1cm) deve motivar a realização de um exame de imagem contrastado.¹⁹ Também o aumento dos níveis séricos de α -fetoproteína e a própria suspeita clínica são indicações para a realização de novos exames de imagem.¹

COLANGIOCARCINOMA

A incidência e a mortalidade por colangiocarcinoma têm aumentado nos últimos 30 anos, sendo o sexo masculino o mais afetado. É uma neoplasia geralmente associada a um mau prognóstico, com uma sobrevivência ao fim de 5 anos que se mantém nos 10%.²² Existem alguns fatores de risco já identificados como colangite esclerosante primária, tabagismo, álcool, infeções parasitárias, doença de Caroli, cistos do colédoco, cistoadenomas biliares e cirrose.¹

Do ponto de vista anatômico, o colangiocarcinoma pode ser classificado como sendo intra-hepático, peri-hilar (subtipo mais comum) ou extra-hepático, divisão esta que tem impacto na abordagem terapêutica.²²

A clínica é bastante inespecífica (dor abdominal, caquexia, fadiga) e a grande maioria dos doentes apresenta-se num estadio já avançado ao diagnóstico.²² Num fígado cirrótico, a distinção entre CHC e colangiocarcinoma intra-hepático pode ser difícil, no entanto, no colangiocarcinoma intra-hepático ocorre realce apenas periférico na fase arterial, com progressão centrípeta nas fases seguintes.²³ Na RM podem apresentar ainda outras características mais típicas, relativamente ao CHC, nomeadamente multinodularidade, hipodensidade, retração capsular (devido à abundância de tecido fibroso) e dilatação ductos biliares.¹

A ressecção cirúrgica está associada a altas taxas de recorrência (cerca de 2/3 dos doentes)²⁴. Em caso de lesões consideradas inoperáveis opta-se por quimioterapia com gemcitabina e cisplatina.¹

METÁSTASES

As metástases hepáticas são muito comuns e, inclusivamente, mais frequentes que os tumores hepáticos primários.²⁵ Existem determinadas neoplasias que mais comumente se associam a metástases hepáticas, como neoplasias colorretais, do pâncreas, da mama, pulmão e tumores neuroendócrinos, mas de um modo global todas as neoplasias que acometem órgãos cuja drenagem venosa passa pelo sistema porta são passíveis de originar metástases hepáticas.^{26,27}

A alta incidência de metástases hepáticas é indissociável do conceito de tropismo tecidual, introduzido pelo cirurgião inglês Stephen Paget em 1889, segundo o qual as células tumorais têm afinidade para determinados órgãos que facilitam a sua sobrevivência inicial e proliferação posterior.²⁸ Perante a presença de células neoplásicas, o fígado reage inicialmente com inflamação de modo a promover uma reação imune protetora, processo no qual intervêm componentes como as células de Kupffer, células estreladas e células endoteliais dos sinusoides hepáticos, para além de citocinas inflamatórias. Mas apesar de o microambiente hepático inicialmente se opor à proliferação celular, a dada altura passa a promovê-la.^{25,29}

O fígado pode ser envolvido num processo metastático disseminado concomitantemente com outros órgãos, todavia, metástases isoladas são, regra geral, provenientes de tumores colorretais, renais e neuroendócrinos. Os linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin podem envolver o fígado em 20% dos casos.²⁵

As manifestações clínicas dependem do número e do volume de metástases, variando entre o estado assintomático e a falência hepática aguda. Quando sintomáticos, os doentes podem referir dor abdominal, icterícia ou sintomas constitucionais.³

Analicamente existe frequentemente um quadro de colestase, com elevação da FA e GGT, e menos frequentemente da bilirrubina. A elevação discreta do nível da α -fetoproteína não é incomum, principalmente em doentes com tumores do trato gastrointestinal.³

A imagiologia tem um papel incontornável no diagnóstico das metástases hepáticas. O aspeto imagiológico varia de acordo com o tumor primitivo, embora as lesões secundárias sejam habitualmente hipoecoicas na ecografia, hipodensas na TC e hipointensas na fase venosa da RMN. Algumas metástases são hipervasculares, o que é importante reconhecer, dada a confusão que podem originar com o CHC, nomeadamente quando o estado de cirrose é desconhecido.⁶

Foi sugerido que doentes com carcinomas primários conhecidos e metastização hepática apresentavam automaticamente um pior prognóstico, no entanto, considera-se que com o aparecimento de novas modalidades terapêuticas locais e regionais possa haver uma mudança de paradigma.²⁵

MEIOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICA

Apesar de os exames de imagem serem o pilar do diagnóstico, os dados clínicos e demográficos do doente são extremamente relevantes.⁶ A idade, o sexo, a medicação (contracetivos orais ou esteroides anabólicos), hábitos alcoólicos e toxicofílicos, a presença de comorbilidades como doenças de armazenamento de glicogénio, história de viagens prévias (associadas a eventuais infeções víricas ou parasitárias), o diagnóstico de neoplasia primária extra-hepática e a existência de doença hepática crónica de base (particularmente cirrose) são fatores importantes que direcionam o raciocínio clínico.⁶

Nos antecedentes do doente apresentado destaca-se a existência de consumo alcoólico excessivo (cerca de 100g/dia). Este é precisamente um dos fatores de risco para o desenvolvimento de cirrose hepática que, por sua vez, se associa a 80% dos casos de CHC. Assim sendo, caso se viesse a confirmar a existência de doença hepática crónica de base, neste doente, a deteção de uma lesão hepática de novo representaria, até prova em contrário, uma suspeita de CHC e o seu diagnóstico dispensaria a realização de biópsia (desde que os achados imagiológicos fossem compatíveis com CHC).

A existência de clínica exuberante, como a do doente apresentado, permite igualmente orientar o raciocínio no sentido de uma patologia provavelmente mais grave.

Um estudo analítico pode ser igualmente indicativo de atingimento hepático ao evidenciar alterações em determinados marcadores de lesão ou função hepática. No doente apresentado documenta-se um quadro de colestase, com elevação da FA e GGT, associado a elevação da AST e DHL. Identificou-se também elevação do marcador tumoral CA 19.9.

Apesar da abordagem de cada doente ser idealmente individualizada torna-se pertinente a criação de um algoritmo de abordagem para este tipo de lesões.

Os exames de imagem mais utilizados no diagnóstico de lesões hepáticas focais são a ecografia, a TC multifásica e a RMN contrastada.⁷

ECOGRAFIA

A existência de um contraste inerente entre as diferentes estruturas intraabdominais, a ausência de radiação ionizante, o baixo custo e a alta disponibilidade fazem da ecografia o exame de primeira linha na avaliação de patologia abdominal. Aliás, certas lesões benignas como quistos hepáticos simples e hemangiomas apresentam características quase patognomónicas na ecografia, dispensando o recurso a outros exames de imagem.³⁰

No entanto, existem alguns fatores incontornáveis como a variabilidade inter-operador e a menor sensibilidade e especificidade para fazer o diagnóstico correto de certas lesões que implicam o recurso a outras modalidades de imagem.³¹

Relativamente às metástases hepáticas, os aspetos ecográficos mais sugestivos são a identificação de lesões arredondadas e bem definidas, por vezes associadas a uma efeito de massa sobre o tecido hepático adjacente. Em cerca de 65% dos casos são lesões hipoeicoicas, sendo possível distinguir um halo hipoeicoico resultante da compressão do fígado íntegro. Podem igualmente ser identificados fenómenos de necrose e calcificações.⁶

ECOGRAFIA COM CONTRASTE

Recentemente assistiu-se à introdução de uma nova modalidade de imagem, a ecografia com contraste, que permite associar a inocuidade da ecografia às vantagens de obter uma imagem contrastada.³² Os agentes de contraste utilizados consistem em microbolhas de conteúdo gasoso

injetadas na corrente sanguínea.³³ São agentes puramente intravasculares, permitindo uma avaliação em tempo real do padrão de realce vascular de diferentes lesões, e são amplamente tolerados pelos doentes.⁸

TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA

A TC multifásica (sem contraste, fase arterial, portal e venosa) permite uma caracterização detalhada do padrão vascular de lesões hepáticas, no entanto, implica o recurso a radiação ionizante.⁶

É a modalidade de imagem mais utilizada para planeamento terapêutico e *follow-up* de lesões hepáticas sobretudo malignas e tem-se assistido a uma otimização da técnica de captação de imagem.³⁰

As metástases hepáticas podem ser hiper ou hipovasculares, dependendo do tumor primário respetivo. O contraste realça a lesão perifericamente, mas um dos aspetos mais característicos das metástases é o *washout* na fase tardia. A hipervascularidade de algumas metástases, associada ao *washout* tardio, pode sugerir CHC, mas a ausência de cirrose acaba por afastar essa hipótese.³⁴ As neoplasias que mais frequentemente apresentam realce durante a fase arterial tardia são o carcinoma de células renais, tumores neuroendócrinos, sarcomas, melanomas e carcinomas da tiroide.³⁴

O doente apresentado foi referenciado à consulta externa de hepatologia precisamente na sequência de lesões identificadas numa TC contrastada, mais concretamente, pela presença de inúmeros nódulos dispersos por todos os segmentos hepáticos, de natureza hipovascular, na sua maioria com áreas císticas no seu interior, compatíveis com um padrão suspeito de metastização hepática difusa. Dada a pesquisa de um eventual tumor primário não ter sido conclusiva procedeu-se à realização de uma biópsia da lesão hepática de maiores dimensões.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A RMN é um exame imagiológico altamente sensível e é frequentemente a modalidade de escolha em casos de alergia a contrastes iodados ou perante avaliação de doentes mais jovens. Contudo, é altamente dispendioso e nem sempre está prontamente disponível.⁶

Esta modalidade permite a obtenção de variadas sequências de imagens, com ou sem recurso a agentes de contraste. As sequências com ponderação em T1 e T2 permitem fazer uma distinção inicial entre diferentes tipos de lesões: nódulos displásicos e carcinoma hepatocelular podem estar associados a um hipersinal em T1 enquanto um hipersinal em T2 representa geralmente lesões benignas.³⁴

Os agentes de contraste utilizados podem ser ou não específicos para o substrato hepatobiliar. Os agentes não específicos, à base de gadolínio, são geralmente captados por lesões sólidas e vascularizadas, ao passo que lesões císticas e necróticas não apresentam qualquer realce após a sua administração.³⁴

Os agentes de contraste hepatobiliares podem ser utilizados não só para a identificação de lesões hepáticas como também para avaliação da excreção hepatobiliar.³⁴ O seu mecanismo de ação baseia-se no *uptake* e retenção do agente de contraste por hepatócitos saudáveis e funcionantes e posterior excreção no sistema hepatobiliar.^{6,35} Existem dois agentes, igualmente compostos à base de gadolínio: gadobenato de dimeglumina (Gd-BOPTA) e ácido gadoxético (Gd-EOB). O Gd-EOB tem uma excreção biliar abundante e rápida, sendo utilizado em estudos funcionais. No entanto, o seu padrão de realce vascular é menos pronunciado e tem uma duração mais curta, o que justifica a utilização Gd-BOPTA quando o foco é a observação da dinâmica do fluxo sanguíneo.³⁴ Estes agentes de contraste específicos estão associados a uma maior sensibilidade na deteção de carcinoma hepatocelular e metástases hipovasculares. No entanto, apesar das vantagens enunciadas, são mais dispendiosos e associam-se a tempos de captação de imagens mais prolongados.⁶

Relativamente à caracterização das metástases o mais frequente é serem múltiplas e hipovasculares, com hipersinal em T2 e hipossinal em T1, sendo que a RMN contrastada apresenta maior sensibilidade do que a TC contrastada para identificar estas lesões.⁶

Nos exames de imagem contrastados a fase de *washout* é particularmente importante. Lesões tipicamente malignas, independentemente das suas características na fase arterial e portal, têm tendência a ser hipodensas nesta fase tardia, ao passo que lesões benignas são isodensas ou ligeiramente hiperdensas na mesma fase.³⁶

BIÓPSIA

A biópsia de uma lesão hepática focal, guiada por imagem, é um procedimento relativamente seguro e preciso, utilizado sobretudo quando existem dúvidas diagnósticas.³¹

Sendo um procedimento invasivo, a decisão de realizar uma biópsia hepática deve ser tomada tendo em consideração eventuais complicações (hemorragia, sementeira tumoral, peritonite, lesão pulmonar ou intestinal), a probabilidade pré-teste (e para isso refletir sobre os fatores de risco previamente enunciados) e o impacto que o resultado da biópsia terá na abordagem terapêutica.⁶ Focando particularmente na suspeita de CHC num doente cirrótico, o seu diagnóstico pode ser feito sem necessidade de estudo anatomopatológico, no entanto, perante lesões de dimensões mais reduzidas o papel da biópsia é algo controverso. Ainda que esteja associada a riscos como erros de amostragem, o facto é que um diagnóstico de carcinoma hepatocelular tem impacto na prioridade de acesso a transplante hepático o que torna crucial minimizar os falsos positivos imagiológicos.³⁷

Existem várias técnicas disponíveis, sendo a biópsia percutânea a mais utilizada. Tal como previamente referido, é um procedimento preferencialmente guiado por imagem, ecografia ou TC, sendo que quando tal não é possível há indicação para recorrer a exames de imagem anteriores do doente (de preferência realizados nos 3 meses prévios) de maneira a orientar o melhor possível a biópsia.³⁸

A TC realizada no doente apresentado demonstrou um padrão compatível com metastização hepática difusa e, efetivamente, dada a ausência de neoplasia ativa conhecida, o doente foi submetido a um estudo exaustivo com realização de TC toracoabdominopélvico, colonoscopia e EDA. Dado não ter sido identificada qualquer lesão suspeita, procedeu-se à realização de biópsia lesional que acabou por fazer o diagnóstico.

Após a aplicação de diferentes meios complementares de diagnóstico, analíticos, imagiológicos e histológicos, e tendo em conta os antecedentes médicos do doente, conclui-se que o doente se apresenta com um quadro de disseminação tardia de melanoma uveal.

Efetivamente, cerca de 50% dos doentes com neoplasias malignas sólidas irá apresentar metástases hepáticas algures no curso da sua doença.²⁶

A abordagem de lesões suspeitas de metastização implica assim a pesquisa do eventual tumor primário e realização de biópsia da lesão hepática caso se antecipe que o doente possa beneficiar de tratamento cirúrgico ou de quimioterapia sistémica.³

TERAPÊUTICA

Dada a variabilidade interindividual e entre diferentes fenótipos tumorais, a resposta às diferentes modalidades terapêuticas nem sempre é linear, pelo que se deve optar por uma abordagem personalizada sempre que possível.

A abordagem terapêutica do doente apresentado é particularmente complexa, na medida em que a grande maioria dos esquemas de tratamento de melanoma uveal metastizado é extrapolada a partir do tratamento de metástases de melanomas cutâneos, o que nem sempre se revela eficaz.³⁹

De facto o melanoma da úvea corresponde à neoplasia intraocular primária mais comum na idade adulta, ainda que, em termos globais, tenha uma incidência de apenas 5,1 casos por milhão de habitantes.⁴⁰

Apesar do desenvolvimento de novas técnicas de terapêutica locais nos últimos anos, as taxas de sobrevivência têm permanecido inalteradas, existindo um pico de mortalidade cerca de 2-3 anos após o diagnóstico e tratamento inicial desta neoplasia ocular, algo que parece estar associado ao surgimento de metástases tardias (efeito de *Zimmerman*).⁴¹

Cerca de 50% dos doentes com melanoma uveal irá evoluir para doença metastática, particularmente hepática.⁴² Dado o mau prognóstico associado a esta condição seria importante a identificação de doentes que apresentam um risco à partida superior de metastização. Existem alguns fatores de risco já identificados como a dimensão e localização tumorais, mas o perfil genético do doente tem merecido destaque. É possível realizar um estudo citogenético com valor prognóstico na medida em que foi demonstrado que alterações nos cromossomas 1,3,6 e 8 estão associados a diferentes *outcomes*, sendo que os melanomas associados a monossomia 3 têm o pior prognóstico. O propósito da identificação destas características de alto risco seria implementar programas de vigilância a doentes que mais provavelmente desenvolverão metástases, particularmente hepáticas (alguns especialistas recomendam a realização de exames de vigilância a cada 3-6 meses durante os primeiros 5 anos e a cada 6-12 meses posteriormente).^{42,43}

O doente apresentado poderia efetivamente ser um doente de alto risco que beneficiaria de um *follow-up* periódico com realização de exames de imagem abdominal e testes de função hepática

que teriam permitido a identificação das presentes lesões em estadios mais precoces, passíveis de tratamento cirúrgico.

Como referido previamente, o tratamento do melanoma uveal metastizado é altamente limitado também devido à alta resistência desta neoplasia a regimes de quimioterapia sistémica, com taxas de resposta que se encontram abaixo dos 1%.⁴³

Existem modalidades terapêuticas dirigidas como resseção cirúrgica, embolização arterial (quimioembolização, imunoembolização e radioembolização), quimioterapia dirigida (mediante infusão arterial hepática de fotumestina) e ablação por radiofrequência destas lesões metastáticas.⁴³ No entanto, estas técnicas estão sobretudo indicadas quando o atingimento hepático é limitado. Perante envolvimento difuso do fígado torna-se necessário recorrer a terapêutica sistémica.

Perante a fraca disponibilidade de modalidades terapêuticas eficazes, assistiu-se ao desenvolvimento de fármacos que atuam em vias de sinalização molecular específicas, associadas à perpetuação destas lesões metastáticas, como são a via da MAPK e BRAF.⁴⁴ A imunoterapia tem ganho uma importância crescente, com particular destaque para três fármacos: ipilimumab, pembrolizumab e nivolumab. Apesar de serem considerados fármacos promissores, ainda é necessário reunir mais evidência científica do seu papel no tratamento desta neoplasia em específico.⁴⁵

Os estadios avançados da doença, com evidência de metastização difusa, nomeadamente hepática, estão assim associados a um mau prognóstico na medida em que estes doentes raramente são candidatos a terapêutica curativa.⁴²

O doente apresentado, após estabelecido o diagnóstico definitivo de metastização hepática de um melanoma uveal, foi proposto para terapêutica com pembrolizumab. Dado o envolvimento difuso do parênquima hepático e a deterioração progressiva do estado geral, não foi considerado candidato a cirurgia nem a outras terapias locorregionais. Por outro lado, tal como previamente referido, a quimioterapia sistémica tem um papel limitado nesta neoplasia em específico. Para além disso, dado não ter sido detetada a mutação BRAF nem a mutação MEK também não foi iniciada terapêutica dirigida a estas mutações em particular.

CONCLUSÃO

Dado o consumo alcoólico excessivo do doente apresentado, a probabilidade de ter uma doença hepática crónica de base é efetivamente elevada e teria levado a uma abordagem diagnóstica diferente uma vez que, até prova em contrário, as lesões hepáticas detetadas seriam consideradas CHC (se padrão vascular compatível). No entanto, estamos perante um doente com antecedentes de exérese ocular em contexto de melanoma uveal e, de facto, cerca de 50% dos doentes com este diagnóstico evolui para doença metastática, particularmente hepática, existindo casos nos quais as lesões foram identificadas várias décadas após o diagnóstico inicial. Assim, a apresentação do presente caso reforça a importância da anamnese na abordagem de lesões hepáticas focais.

Os exames de imagem desempenham um papel preponderante no correto diagnóstico destas lesões, excluindo, por vezes, a biópsia do algoritmo diagnóstico. Ainda assim, no doente apresentado, procedeu-se à realização de biópsia lesional. Existem, no entanto, outras modalidades de imagem que podem sempre ser empregues de maneira a complementar a informação obtida antes de avançar para procedimentos mais invasivos. A RMN, por exemplo, apresenta exceções nos padrões de realce vascular, nomeadamente em tumores ricos em melanina, como o do doente apresentado, que geralmente apresentam um hipersinal em T1.

Assim sendo, na abordagem de lesões hepáticas focais deve ser conciliada a informação clínica com os variados meios complementares de diagnóstico que estão à disposição de maneira a otimizar a rapidez de diagnóstico e terapêutica destes doentes.

FIGURAS



1.1



1.2



1.3

Figura 1 – imagens de tomografia computadorizada abdominal ilustrativas de um padrão de metastização hepática difusa

- 1.1 Plano coronal
- 1.2 Plano sagital
- 1.3 Plano axial

BIBLIOGRAFIA

1. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1328-47; quiz 1348.
2. Algarni AA, Alshuhri AH, Alonazi MM, Mourad MM, Bramhall SR. Focal liver lesions found incidentally. *World J Hepatol* 2016;8(9):446-51.
3. Rodríguez de Lope C, Reig ME, Darnell A, Forner A. Approach of the patient with a liver mass. *Frontline Gastroenterol* 2012;3(4):252-262.
4. Haring MPD, Cuperus FJC, Duiker EW, de Haas RJ, de Meijer VE. Scoping review of clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8(1)
5. Matos AP, Velloni F, Ramalho M, AlObaidy M, Rajapaksha A, Semelka RC. Focal liver lesions: Practical magnetic resonance imaging approach. *World J Hepatol* 2015;7(16):1987-2008.
6. Pang EH, Harris AC, Chang SD. Approach to the Solitary Liver Lesion: Imaging and When to Biopsy. *Can Assoc Radiol J* 2016;67(2):130-48.
7. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016;65(2):386-98.
8. Margot Brannigan PNB, Stephanie R. Wilson. Blood Flow Patterns in Focal Liver Lesions at Microbubble-enhanced US. *RadioGraphics* 2004;24(4).
9. O'Kelly JRH, Mole DJ. Benign liver lesions. *Surgery (Oxford)* 2020;38(8):472-479.
10. Shah A, Tang A, Santillan C, Sirlin C. Cirrhotic liver: What's that nodule? The LI-RADS approach. *J Magn Reson Imaging* 2016;43(2):281-94.
11. Carnevale A, Pellegrino F, Cossu A, et al. Current concepts in ablative procedures for primary benign liver lesions: a step forward to minimize the invasiveness of treatment when deemed necessary. *Med Oncol* 2020;37(4):31.
12. Venturi A, Piscaglia F, Vidili G, et al. Diagnosis and management of hepatic focal nodular hyperplasia. *J Ultrasound* 2007;10(3):116-27.
13. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, et al. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol* 2007;46(3):521-7.
14. Renzulli M, Clemente A, Tovoli F, Cappabianca S, Bolondi L, Golfieri R. Hepatocellular adenoma: An unsolved diagnostic enigma. *World J Gastroenterol* 2019;25(20):2442-2449.
15. Windon AL, Shroff SG. My approach to cystic hepatic lesions. *Diagnostic Histopathology* 2022;28(2):103-109.
16. Nisenbaum HL, Rowling SE. Ultrasound of focal hepatic lesions. *Semin Roentgenol* 1995;30(4):324-46.
17. Regev A, Reddy KR, Berho M, et al. Large cystic lesions of the liver in adults: a 15-year experience in a tertiary center. *J Am Coll Surg* 2001;193(1):36-45.
18. Fraum TJ, Tsai R, Rohe E, et al. Differentiation of Hepatocellular Carcinoma from Other Hepatic Malignancies in Patients at Risk: Diagnostic Performance of the Liver Imaging Reporting and Data System Version 2014. *Radiology* 2018;286(1):158-172.
19. Clark T, Maximin S, Meier J, Pokharel S, Bhargava P. Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment. *Curr Probl Diagn Radiol* 2015;44(6):479-86.
20. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
21. So J-K, Hong J-Y, Chung M-W, Cho S-B. A Case of Metastatic Melanoma in the Liver Mimicking Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Liver Cancer* 2021;21(1):92-96.
22. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013;145(6):1215-29.
23. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(2):95-111.

24. Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. *Chin Clin Oncol* 2018;7(5):52.
25. Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol* 2020;67:101760.
26. Conzelmann M, Linnemann U, Berger MR. Detection of disseminated tumour cells in the liver of cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(9):977-85.
27. de Ridder J, de Wilt JH, Simmer F, Overbeek L, Lemmens V, Nagtegaal I. Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget* 2016;7(34):55368-55376.
28. Mielgo A, Schmid MC. Liver Tropism in Cancer: The Hepatic Metastatic Niche. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10(3)
29. Williamson T, Sultanpuram N, Sendi H. The role of liver microenvironment in hepatic metastasis. *Clin Transl Med* 2019;8(1):21.
30. Marin D, Furlan A, Federle MP, Midiri M, Brancatelli G. Imaging approach for evaluation of focal liver lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(6):624-34.
31. Patel DV, Scott V, Pilcher J. Investigating focal liver lesions. *Bmj* 2012;344:e657.
32. Yang HK, Burns PN, Jang HJ, et al. Contrast-enhanced ultrasound approach to the diagnosis of focal liver lesions: the importance of washout. *Ultrasonography* 2019;38(4):289-301.
33. Piscaglia F, Lencioni R, Sagrini E, et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2010;36(4):531-50.
34. Albiin N. MRI of Focal Liver Lesions *Current Medical Imaging Reviews* 2012;8(2):107-116.
35. Vernuccio F, Gagliano DS, Cannella R, Ba-Ssalamah A, Tang A, Brancatelli G. Spectrum of liver lesions hyperintense on hepatobiliary phase: an approach by clinical setting. *Insights Imaging* 2021;12(1):8.
36. R. A. Costa CMO, P. B. Oliveira, F. Caseiro Alves. *Focal Liver Lesions- Role of Contrast-Enhanced Ultrasound*. 2015.
37. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44.
38. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut* 2020;69(8):1382-1403.
39. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *Semin Oncol* 2010;37(2):127-38.
40. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)* 2017;31(2):241-257.
41. Grossniklaus HE. Understanding Uveal Melanoma Metastasis to the Liver: The Zimmerman Effect and the Zimmerman Hypothesis. *Ophthalmology* 2019;126(4):483-487.
42. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 2017;101(1):38-44.
43. Chattopadhyay C, Kim DW, Gombos DS, et al. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer* 2016;122(15):2299-312.
44. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev* 2012;38(5):549-53.
45. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2016;26(3):300-3.