



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**CARCINOMA HEPATOCELULAR
EN HÍGADO NO CIRRÓTICO.
HALLAZGOS POR IMAGEN.**

**T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
RADIOLOGÍA E IMAGEN**

**P R E S E N T A
DR. MARIANA DIAZ ZAMUDIO**

ASESOR DE TESIS: DRA. CECILIA ROMERO TREJO



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMA DEL ALUMNO

DRA. MARIANA DIAZ ZAMUDIO

FIRMA DEL TUTOR

DRA. CECILIA ROMERO TREJO

Dedico esta tesis

A mi familia genética...mama y papa

A mi familia adoptiva... amigos y compañeros

A mi familia académica...maestros y profesores

A mi familia metafísica...el instituto

CONTENIDO

A. MARCO TEÓRICO	1
1. Generalidades del Carcinoma Hepatocelular	1
1.1 Definición	1
1.2 Fisiopatología y carcinogénesis del Carcinoma Hepatocelular	2
1.3 Características por imagen y diagnóstico del Carcinoma Hepatocelular en el hígado cirrótico	4
2. Características clínicas del Carcinoma Hepatocelular en hígado no cirrótico	7
3. Características por imagen del Carcinoma Hepatocelular en hígado no cirrótico	8
4. Diagnóstico del Carcinoma Hepatocelular en Hígado no cirrótico	13
5. Opciones de tratamiento en el Carcinoma Hepatocelular en hígado no cirrótico.	15
B. OBJETIVO	16
C. METODOLOGÍA	17
D. RESULTADOS	21
E. DISCUSIÓN	29
F. BIBLIOGRAFÍA	32

A. MARCO TEÓRICO

1. Generalidades del Carcinoma Hepatocelular

1.1 Definición

El Carcinoma Hepatocelular es la neoplasia maligna primaria del hígado más común en el mundo y su incidencia esta aumentando en especial en países occidentales. La cirrosis es el factor predisponente más importante para el desarrollo del Carcinoma Hepatocelular, aproximadamente el 80% del los casos se desarrollan en hígado cirrótico. La incidencia anual del carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis es de 2 a 6.6% y de 0.4% en pacientes sin cirrosis.

El agente etiológico más común en Asia y África es la infección por Virus de Hepatitis B (VHB). En Japón y los países del oeste la infección por Virus de Hepatitis C (VHC) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis y esta asociada con la incidencia de Carcinoma Hepatocelular más alta (la incidencia acumulada a 5 años reportada es de 30% en Japón y 17% en países occidentales).

Otras causas menos frecuentes de cirrosis también evolucionan a Carcinoma Hepatocelular con incidencias variables, pero en general menores a la observada en la infección por VHC: las incidencias acumuladas a 5 años reportadas son de 21% en hemocromatosis hereditaria, de 10% en VHB, 8% en cirrosis alcohólica y 5% en cirrosis biliar.

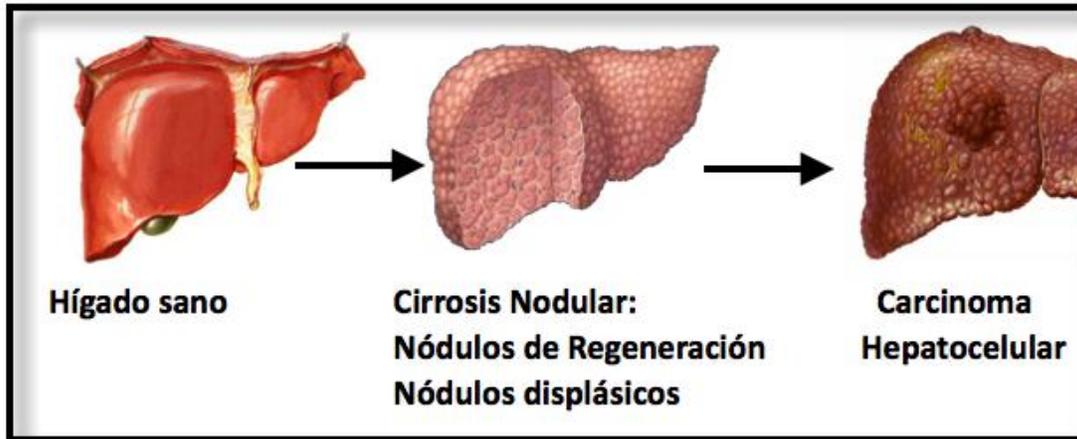


Fig 1. Etapas en la progresión del hígado sano a cirrosis con formación de nódulos de regeneración, que dan origen a displasia y subsecuentemente a Carcinoma Hepatocelular

En la cirrosis asociada a virus hepatotropos, la coinfección con otros virus y el abuso de alcohol incrementan significativamente el riesgo de Carcinoma Hepatocelular. La cirrosis criptogénica constituye 5 a 30% de los casos de enfermedad hepática terminal. Se ha sugerido que muchos de estos casos constituyen la forma más severa de esteatohepatitis no alcohólica, que puede desembocar en fibrosis y subsecuentemente en Carcinoma Hepatocelular ⁽¹⁾.

1.2 Fisiopatología y carcinogénesis del Carcinoma Hepatocelular en el hígado cirrótico y el hígado no cirrótico

El CHC es el quinto tumor mas frecuente en el mundo y es de las causas más frecuentes de muerte relacionada a cáncer, sobretodo en países del primer mundo.

La cirrosis es el factor predisponente más determinante para el desarrollo de

CHC, aproximadamente el 80% de los CHC se desarrollan en hígados cirróticos.

La incidencia anual de CHC en pacientes con cirrosis es de 2 a 6.6% en comparación con una incidencia de 0.4% en pacientes sin cirrosis.

El Carcinoma Hepatocelular que se origina en hígado cirrótico, ocurre como el resultado de una secuencia de carcinogénesis, el proceso abarca un espectro de progresión de nódulos de regeneración hacia nódulos displásicos y finalmente Carcinoma Hepatocelular (Fig.1).

Debido a que los pacientes con cirrosis tienen enfermedad hepática difusa con múltiples nódulos de regeneración con el potencial de grados variables de displasia en su evolución hacia el carcinoma, no es sorprendente que en estos pacientes el Carcinoma Hepatocelular sea frecuentemente multifocal.

Entre las causas de enfermedad hepática crónica existen algunas que pueden progresar a Carcinoma Hepatocelular sin desarrollar cirrosis, como es el caso de la infección crónica por VHB, en la que hasta el 30% de los pacientes que desarrollan Carcinoma Hepatocelular no tiene cambios por cirrosis.

En el caso del CHC en hígado no cirrótico la secuencia clásica de cirrosis nodular con nódulos de regeneración que evolucionan a displásicos no ocurre, sin embargo se ha reconocido a la displasia de células hepáticas como lesión precursora, la cual se encuentra hasta en 40% en el análisis histológico⁽²⁾.

En un estudio de 30 pacientes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular y ausencia de cirrosis comprobada histológicamente se evaluaron factores de riesgo clínicos y hallazgos histológicos. Encontraron consumo de alcohol

significativo en 20 pacientes y tabaquismo en 16. Se encontró serología positiva para virus hepatotropos en 10 pacientes, solo cuatro pacientes no tenía ninguno de estos factores de riesgo. En el análisis histopatológico, todos los hígados tenían cambios patológicos, encontrando hepatitis crónica o enfermedad hepática alcohólica en 57% y diferentes grados de fibrosis, actividad, esteatosis o sobrecarga de hierro en 43%. Se identificó displasia de células grandes en 40% de los pacientes. Los hallazgos reportados por estos autores ⁽³⁾ sugieren que el Carcinoma Hepatocelular se origina de un fondo histológico anormal aún cuando ocurre en hígados no cirróticos.

1.3 Características por imagen y diagnóstico del Carcinoma Hepatocelular en el hígado cirrótico

El papel del Ultrasonido en el Carcinoma Hepatocelular es básicamente como método de screening, su disponibilidad, bajo costo y ausencia de radiación o uso de medios de contraste lo postula como un método muy útil en el screening y abordaje inicial. Generalmente se observa como una lesión hipoecogénica de bordes bien definidos, con imagen de pseudocápsula y ocasionalmente vascularidad periférica mediante la aplicación de Doppler color o espectral. Sin embargo la principal característica y marcador más útil para establecer una lesión como Carcinoma Hepatocelular es el patrón característico de vascularidad.

En relación al desarrollo de CHC, los estudios basados en los hallazgos en la TC en fases arteriales y portales con correlación histopatológica han mostrado que mientras el grado de malignidad dentro del nódulo evoluciona existe una reducción gradual en el flujo normal portal y arterial del tejido hepático, seguido por un incremento en el suplemento arterial anormal a través arterias de neorformación anormales (neoangiogénesis) ⁽⁴⁾.

Histopatológicamente, esto corresponde a una disminución en la cantidad de tractos portales (trayecto de vena porta junto con arteria hepática), que se encuentran prácticamente ausentes en el Carcinoma Hepatocelular.

Histológicamente esto se traduce en arterias no emparejadas con vasos portales y capilarización de los sinusoides que son relativamente frecuentes en el Carcinoma Hepatocelular, menos frecuentes en nódulos displásicos y extremadamente raras en nódulos de regeneración⁽⁵⁾.

Esta secuencia en la que la todo parece indicar que la cantidad de flujo anormal arterial a una lesión se correlaciona directamente con su potencial de displasia y malignidad es el fundamento del diagnóstico por imagen con medio de contraste tanto en la TC como en la RM.

En la TC el Carcinoma Hepatocelular es generalmente hipodenso en relación al parénquima se ha descrito en algunos casos, contenido de grasa o componente quístico aunque no es lo habitual. Tras la administración de medio de contraste se observa un reforzamiento temprano en la fase arterial para luego observarse nuevamente hipodenso en relación a la atenuación del parénquima en las fases

portal y venosa.

El Carcinoma Hepatocelular en la RM se caracteriza por tener alta intensidad de señal en secuencias ponderadas y mostrar una intensidad variable en secuencias ponderadas en T1 de hipo a isointenso, sin embargo puede llegar a ser hiperintenso cuando tiene contenido de grasa o hemorrágico. El comportamiento con la administración de gadolinio es similar a la observada en la TC con el contraste yodado, con reforzamiento en las fases tempranas y lavado en las fases subsecuentes.

Otros hallazgos clásicos del Carcinoma Hepatocelular en la RM incluyen grasa intratumoral, presencia de cápsula, invasión de las estructuras vasculares portales o venosas y fístulas arterio-venosas ^(6,7,8,9).

Los Carcinomas Hepatocelulares relativamente grandes (> 2 cm) no constituyen un problema diagnóstico importante en el hígado cirrótico. La principal complicación en la evaluación por imagen del hígado cirrótico es determinar el potencial de malignidad en pequeños nódulos menores a 2 cm con reforzamiento arterial⁽¹⁰⁾.

Los carcinomas hepatocelulares de gran tamaño se caracterizan por un patrón más variable. Un patrón en mosaico puede observarse por la presencia de nódulos confluentes separados por septos fibrosos y áreas de necrosis central, generalmente también muestran alta intensidad de señal en imágenes ponderadas en T2 y presentan un reforzamiento heterogéneo, especialmente por el contenido de necrosis.

2. Características clínicas del Carcinoma Hepatocelular en hígado no cirrótico

Existe poca información en la literatura de los pacientes con Carcinoma Hepatocelular sin cirrosis, su fisiopatología no es claramente entendida y su evolución y pronóstico están menos fundamentados.

A diferencia del Carcinoma Hepatocelular en el hígado cirrótico que es generalmente detectado por screening en pacientes asintomáticos o que su sintomatología es relacionada a la enfermedad hepática crónica, en los pacientes sin cirrosis, el diagnóstico se establece cuando ya existe sintomatología. Aproximadamente el 90% de los pacientes tienen algún síntoma al diagnóstico. La presentación clínica más frecuente es el dolor abdominal y malestar hasta en un 66% de los pacientes, puede acompañarse de distensión abdominal, masa palpable y pérdida de peso. La anorexia, ictericia y dolor torácico pueden encontrarse menos frecuentemente.

En una serie de 39 pacientes de Carcinoma Hepatocelular en hígado no cirrótico se encontraron síntomas o signos en el 87% de los pacientes, estos incluían dolor abdominal, distensión abdominal, pérdida de peso, anorexia, dolor torácico en orden de frecuencia. En algunos pacientes se encontró de forma aislada fiebre de larga evolución, dolor lumbar, sangrado de tubo digestivo bajo, edema de miembros pélvicos y síntomas de reflujo⁽¹¹⁾.

La alfa-fetoproteína sérica se eleva en aproximadamente el 50 % de los casos.

La sobrevida media reportada es de 2.7 años y la sobrevida a los 5 años es de al

rededor del 25%.

El CHC fibrolamelar es una variante específica de Carcinoma Hepatocelular que no se asocia a hepatitis o cirrosis. Se presenta en adultos jóvenes, entre la segunda y tercera décadas de la vida sin predilección por el género.

Esta descrito que su localización es discretamente mas frecuente en LHI (65%).

Otra característica distintiva es que rara vez se encuentra elevada la alfa-fetoproteína.

Macroscópicamente usualmente es un tumor único, grande, bien definido, sin presencia de cápsula con bandas fibrosas.

Microscópicamente se compone de células poligonales bien diferenciadas que crecen en nidos o cordones separadas por haces de colágeno densos. El tejido fibroso confluye para formar una cicatriz central la cual se reporta en 20 a 60% de los casos.

3. Características por imagen del Carcinoma Hepatocelular en hígado no cirrótico

El ultrasonido se utiliza de forma rutinaria en el screening en pacientes cirróticos y suele ser también el método de imagen inicial en el abordaje de una lesión focal hepática, debido a su disponibilidad y bajo costo.

La TC y la RM son los métodos de imagen que brindan mayor información en el diagnóstico y seguimiento del Carcinoma Hepatocelular. Además la RM es un método libre de radiación por lo cual es muy beneficioso en el seguimiento de

las lesiones con una excelente sensibilidad y especificidad y cuenta cada vez con más recursos como la aplicación de nuevos métodos.

El Carcinoma Hepatocelular en el hígado no cirrótico también muestra una intensidad de señal variable en secuencias ponderadas en T1. La hiperintensidad de señal en T1 puede atribuirse a grasa intratumoral, cobre o glicógeno. Las imágenes fuera de fase son de utilidad en identificar el contenido graso. La moderada hiperintensidad de señal en secuencias en T2 es muy frecuente en el Carcinoma Hepatocelular.

De igual forma que en el paciente cirrótico, el proceso de angiogénesis produce su principal característica por imagen que es el reforzamiento arterial, tanto en la TC como en la RM, mostrando un comportamiento hipointenso/hipodenso en las fases portal o venosa y en las imágenes tardías.

En la literatura se encuentra reportado también la presencia de cápsula con reforzamiento en las secuencias tardías con relativa frecuencia.

Las características por imagen del Carcinoma Hepatocelular en las series más grandes ^(2,11) incluyen márgenes de la lesión que varían de bien a mal definidos en la misma proporción. La forma reportada en mayor frecuencia es lobulada.

Tras la administración de medio de contraste, el contenido necrótico que no muestra reforzamiento se observa hasta en el 97% de los pacientes, a diferencia del paciente con cirrosis en que es menos frecuente.

La hemorragia puede llegar a observarse hasta en un 26% de las lesiones. La presencia de calcificaciones distróficas o el hallazgo de una cicatriz central

calcificada es relativamente baja, aproximadamente en 5% de los pacientes.

Cuando llega a observarse una cicatriz central, esta es de tipo colagenosa, compuesta predominantemente de colágeno denso por lo que se observa con baja intensidad de señal tanto en secuencias ponderadas en T1 como en T2.

Todos los reportes con la mayor cantidad de pacientes coinciden en que en pacientes sin cirrosis las lesiones de carcinoma hepatocelular llegan a alcanzar diámetros mayores y generalmente son únicas, a diferencia de lo que ocurre en el hígado cirrótico donde la multifocalidad no es infrecuente.

En hígado no cirrótico las lesiones tienen un mayor diámetro y generalmente son únicas a diferencia del CHC en hígado cirrótico que frecuentemente es multifocal.

Un estudio que comparo las características por imagen del carcinoma hepatocelular en pacientes con y sin evidencia de cirrosis por RM⁽²⁾, se encontró una diferencia importante del tamaño promedio de las lesiones (22 cm² en cirróticos vs 99 cm² en no cirróticos). Así mismo, se encontró lesión única en el 72% de los pacientes no cirróticos y únicamente en el 22% de los pacientes con cirrosis.

No encontraron diferencias en relación al tipo de bordes, la intensidad de señal en imágenes ponderadas en T1 o T2 o en la presencia de cápsula tumoral.

Sin embargo ese reporte incluye una población muy diferente de la que encontramos en nuestra institución e incluso en la práctica clínica en nuestro país, ya que entre los pacientes con cirrosis que incluyeron el principal agente

etiológico fue infección por VHB, seguida de hemocromatosis y alfa-1-antitripsina. Entre los pacientes sin evidencia por imagen de cirrosis, la mayoría tenían infección crónica por VHB o historia de abuso de alcohol, solo una minoría no tenían factores de riesgo para enfermedad hepática. Se ha demostrado que la invasión venosa es menos común en el Carcinoma Hepatocelular que ocurre en el hígado no cirrótico (15 vs 41%).

Una serie de 39 pacientes⁽¹¹⁾ con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular por biopsia y exclusión de cirrosis también por histología evaluados por tomografía de forma prospectiva encontró tumores grandes con un diámetro promedio de 12.4 cm en todos los casos. Treinta y dos pacientes mostraron una lesión dominante o solitaria. La apariencia más frecuente de los márgenes fueron bien definidos con una superficie lobulada. Se encontraron calcificaciones en 11, hemorragia en 10 y grasa en 4 pacientes. En esta serie reportan una frecuencia de dilatación de la vía biliar intrahepática de 43% y extensión a ganglios linfáticos en 20%. Prácticamente en la totalidad de los pacientes los tumores fueron heterogéneos con áreas de necrosis con un comportamiento hipodenso en fase simple con atenuación heterogénea en la fase arterial y lavado en la fase portal.

La presencia de cicatriz central es más frecuente en CHC en hígados no cirróticos (50% vs 6% en hígado cirróticos), a su vez es más frecuente encontrarla en lesiones de gran tamaño. En presencia de cicatriz central, el diagnóstico diferencial debe incluir la variedad fibrolamelar, hiperplasia

nodular focal, adenoma y hemangioma.

El carcinoma fibrolamelar usualmente se puede observar como una lesión solitaria bien definida, lobulada con ecogenicidad variable. En las imágenes de TC sin contraste intravenoso se observa como una lesión hipodensa en relación al parénquima hepático y tras la administración de medio de contraste muestra reforzamiento heterogéneo. Las calcificaciones se observan en aproximadamente 68%, la cicatriz central puede identificarse en 70% de los pacientes y una pseudocápsula hasta en 35%. En la RM el Carcinoma Hepatocelular fibrolamelar es hipointenso en imágenes ponderadas en T1 e hiperintenso en secuencia ponderadas en T2. Al igual que en la TC contrastada, se observa un reforzamiento heterogéneo tras la administración de gadolinio. La cicatriz fibrosa central y los septos radiales usualmente muestran reforzamiento tardío en la TC y RM dinámicas y es característico que muestre baja intensidad de señal en todas las imágenes sin contraste en la RM. La hipointensidad en imágenes ponderadas en T2 de la cicatriz central en el Carcinoma Hepatocelular Fibrolamelar se ha usado para diferenciarlo de la hiperplasia nodular focal cuya cicatriz es hiperintensa en estas secuencias. Sin embargo, si la cicatriz central del Carcinoma tiene vascularidad incrementada o necrosis puede llegar a observarse hiperintensa en imágenes ponderadas en T2⁽¹²⁾.

4. Diagnóstico del Carcinoma Hepatocelular en Hígado no cirrótico.

La sensibilidad de la RM con administración de gadolinio es mayor que la de la TC multifásica, especialmente en aquellas lesiones menores de 1 cm.

Las características antes descritas tienen una sensibilidad de 89% y especificidad de 96%.

El carcinoma hepatocelular fibrolamelar se ha reconocido como un tumor poco frecuente con características clínicas, histopatológicas y de hallazgos por imagen que lo distinguen la mayoría de las veces del Carcinoma Hepatocelular convencional. En múltiples reportes, la mayor parte de los investigadores han enfatizado su curso relativamente indolente y buen pronóstico, sin embargo otros investigadores no han encontrado un mejor pronóstico en relación con el Carcinoma Hepatocelular convencional. La mayoría de las instituciones tienen apenas un puñado de casos con seguimiento en un corto periodo de tiempo, lo que compromete y debilita sus conclusiones⁽¹³⁾.

El diagnóstico diferencial de el CHC en hígado no cirrótico incluye:

- Colangiocarcinoma. En estos casos, la realización de adquisición tardía puede ayudar a demostrar el reforzamiento tardío característico del colangiocarcinoma.
- Angiosarcoma hepático. Generalmente con una apariencia por imagen similar a un hemangioma, sin embargo puede llegar a presentar arquitectura heterogénea, similar a un Carcinoma Hepatocelular.
- Leiomioma

- Rbdomiosarcoma
- Adenoma. Un adenoma puede llegar a alcanzar gran tamaño, y no es infrecuente encontrar contenido hemorrágico.
- Metástasis hipervasculares: cáncer gástrico, tiroides, cáncer de mama, carcinoma de células renales, tumores neuroendócrinos metastásicos a hígado, entre otros.

En el carcinoma hepatocelular en hígado cirrótico existen diversos criterios reportados para alcanzar el diagnóstico con cierto nivel de confianza debido a la alta probabilidad de que este se presente. Por lo que solo en circunstancias poco habituales la biopsia llega a ser un recurso diagnóstico indispensable.

Sin embargo, cuando se identifica una lesión compatible con Carcinoma Hepatocelular en un hígado sin datos de cirrosis por imagen el diagnóstico diferencial es mucho más amplio y complicado, el radiólogo debe mantener en mente también otros tumores malignos del hígado, metástasis e incluso lesiones de tipo benigno que pueden llegar a alcanzar gran tamaño. Debido esto, generalmente la biopsia percutánea o transyugular juega un papel fundamental en el diagnóstico del Carcinoma Hepatocelular en el hígado no cirrótico.

5. Opciones de tratamiento en el Carcinoma Hepatocelular en hígado no cirrótico.

Los recursos terapéuticos en el Carcinoma Hepatocelular que surge en hígados no cirróticos no difiere de los tratamientos que suelen ofrecerse a los pacientes cirróticos, sin embargo la reserva funcional de la glándula hepática, que en estos pacientes se encuentra conservada, puede hacer una diferencia importante en la selección del tratamiento y el punto de corte para someter a un paciente a un tratamiento curativo definitivo, que en este caso es la cirugía.

En un estudio que incluyó 33 pacientes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular sin cirrosis, sin fibrosis, sin infección crónica por virus hepatotropos que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico entre 1998 y 2003 se encontraron resultados muy alentadores acerca del desenlace de estos pacientes.

Se realizaron 23 hepatectomías y 10 segmentectomías o bisegmentectomías. Tras alcanzar una resección potencialmente curativa las tasas de sobrevida calculada al año y a los tres años fueron de 87 y 50% respectivamente.

La sobrevida fue aún mejor en aquellos pacientes sin evidencia de invasión vascular(14).

B. OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es describir las características demográficas, clínicas y por imagen (Ultrasonido, Tomografía Computada y Resonancia Magnética) de una serie de pacientes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular en hígado no cirrótico del INCMNSZ.

C. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal.

Se realizó una búsqueda en los archivos electrónicos clasificados mediante el Código Internacional de Enfermedades (CIE-10) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán utilizando los siguientes criterios de búsqueda:

- A. Diagnóstico en notas médicas o de egreso de Carcinoma Hepatocelular
- B. Diagnóstico en notas médicas o de egreso de Tumor Hepático
- C. Rango de fecha de Enero del 2005 a Mayo del 2010

Se revisaron los diagnósticos clínicos y radiológicos y se excluyeron aquellos pacientes con otro diagnóstico distinto a Carcinoma Hepatocelular.

Se revisaron todos los estudios de imagen encontrados en el archivo radiológico de los pacientes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular resultado de la búsqueda, incluyendo únicamente aquellos pacientes sin evidencia radiológica de daño hepatocelular crónico definido como uno o más de los siguientes hallazgos radiológicos en ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética(15,16):

- A. Lobulación de bordes hepáticos
- B. Disminución en las dimensiones del hígado
- C. Ecogenicidad/densidad/intensidad heterogénea de tipo micronodular o macronodular
- D. Hipertrofia del lóbulo caudado

E. Circulación colateral porto-sistémica

F. Esplenomegalia

Se confirmo ausencia de cirrosis y/o daño hepatocelular crónico sustentado por criterios clínicos o de histopatología con información obtenida de la revisión de expedientes.

Se obtuvo información demográfica y clínica de la revisión de expedientes clínicos, evaluando las siguientes variables:

A. Edad

B. Género

C. Comorbilidades

D. Factores de riesgo para daño hepatocelular: consumo de alcohol, Virus de Hepatitis C, Virus de Hepatitis B, hepatitis autoinmune, hemocromatosis, Cirrosis Biliar primaria, Cirrosis Biliar secundaria.

E. Síntomas de presentación: Dolor abdominal, náusea, vómito, hepatomegalia, pérdida de peso, ictericia.

F. Pruebas de laboratorio anormales al diagnóstico como variables categóricas (normales/anormales): ALT, AST, FA, BT, BD y BI.

La revisión de los estudios de imagen incluyo las siguientes variables:

- **Estudios realizados:** Ultrasonido, Tomografía computada, Resonancia Magnética.

- **Calidad del estudio**

- **Características de las lesiones:**

- **Focalidad:** Lesión única, Multifocalidad, Patrón infiltrativo difuso.
- **Diámetro máximo:** medido en cm y suma de diámetros en el caso de lesiones múltiples
- **Bordes:** Lobulados, lisos, irregulares, mal definidos
- **Enfermedad extrahepática**
- **Ecogenicidad:** Hipoecogénico, isoecogénico o hiperecogénico en relación al parénquima hepático. Homogénea, heterogénea. Áreas quísticas.
- **Densidad:** Hipodenso, isodenso, hiperdenso en relación a parénquima hepático. Homogénea, heterogénea.
- **Reforzamiento arterial:** Presente/ausente identificado en TC trifásica o RM con secuencias dinámicas.
- **Patrón de reforzamiento con contraste yodado:** Fase de atenuación máxima (arterial, portal, venosa), homogéneo, heterogéneo. Lavado rápido.
- **Intensidad de señal:** Hipointenso, isointenso, hiperintenso en relación a parénquima hepático en secuencias ponderadas en T1 y T2. Homogénea o heterogénea.
- **Secuencia de difusión:** Restricción o no restricción de la difusión.
- **Patrón de reforzamiento con gadolinio:** Fase de mayor reforzamiento (LAVA), homogéneo, heterogéneo. Lavado rápido.
- **Otras características por imagen:** componente quístico, contenido de

grasa, cápsula, calcificación, reforzamiento en septos, necrosis central, imagen de nódulo dentro de nódulo.

Se definió la calidad de los estudios de la siguiente manera:

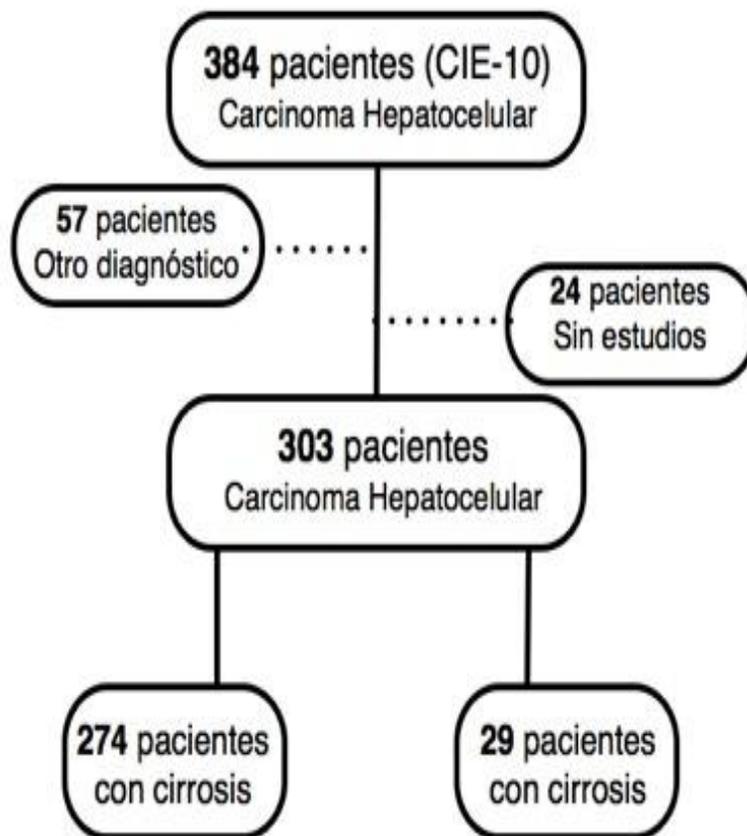
- **Tomografía Computada:** Fase simple, fase arterial, fase portal y fase venosa, cortes mínimos de 3 x 3 mm.
- **Resonancia Magnética:** Debía incluir las siguientes secuencias con los parámetros que se utilizan en nuestra institución. La información de la secuencia de difusión se documentó sin embargo no se utilizó como requisito para definir calidad del estudio, debido a que se incluyeron resonancias desde el 2005 cuando no se realizaba de forma rutinaria la secuencia de difusión:

<p>T2 AXIAL FSE TE 180, TR 1295 Matriz 384 x 224 FOV 40 Corte 8 x 1 mm</p>	<p>T2 CORONAL FSE TE 120, TR 1295 Matriz 384 x 224 FOV 40 Corte 8 x 1 mm</p>
<p>T2 SAGITAL FSE TE 120, TR 1295 Matriz 384 x 224 FOV 35 Corte 11 x 0.5 mm</p>	<p>T2 AXIAL SATURACIÓN GRASA FRFSE TE 90, TR gatillado Tren 13, Matriz 320 x 224 FOV 37, No Exp 2 Corte 9 x 2 mm</p>
<p>DUAL EG TE 2 / 4.304, TR 95 Matriz 256 x 192 FOV 37 Corte 9 x 2 mm</p>	<p>T1 AXIAL SATURACIÓN GRASA EG TE 1.6, TR 135, ANG 80 Matriz 384 x 192 FOV 40 Corte 8 x 1 mm</p>
<p>DIFUSIÓN TE 84.8, TR 30000 Matriz 12 x 128 No exp. 5 Valor de B 600</p>	<p>LAVA MULTIFÁSICO (4 FASES) EG TE 1.82, TR 3.836 FOV 40, Corte 4.4 x 2.2 mm Intervalo entre fases 10 seg</p>

D. RESULTADOS

Se revisaron en total los expedientes radiológicos de 384 pacientes comprendidos entre enero de 2005 y mayo del 2010, de estos se excluyeron 57 que tuvieron diagnóstico histológico de otros tumores. Se excluyeron 24 pacientes más de los que no se encontraron estudios radiológicos de interés (ultrasonido, TC o RM).

Se revisaron Tomografías Computadas, ultrasonidos y Resonancias Magnéticas de 303 pacientes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular. Se encontraron 274 pacientes con al menos un hallazgo radiológico de cirrosis y 29 pacientes con hígado morfológicamente normal.



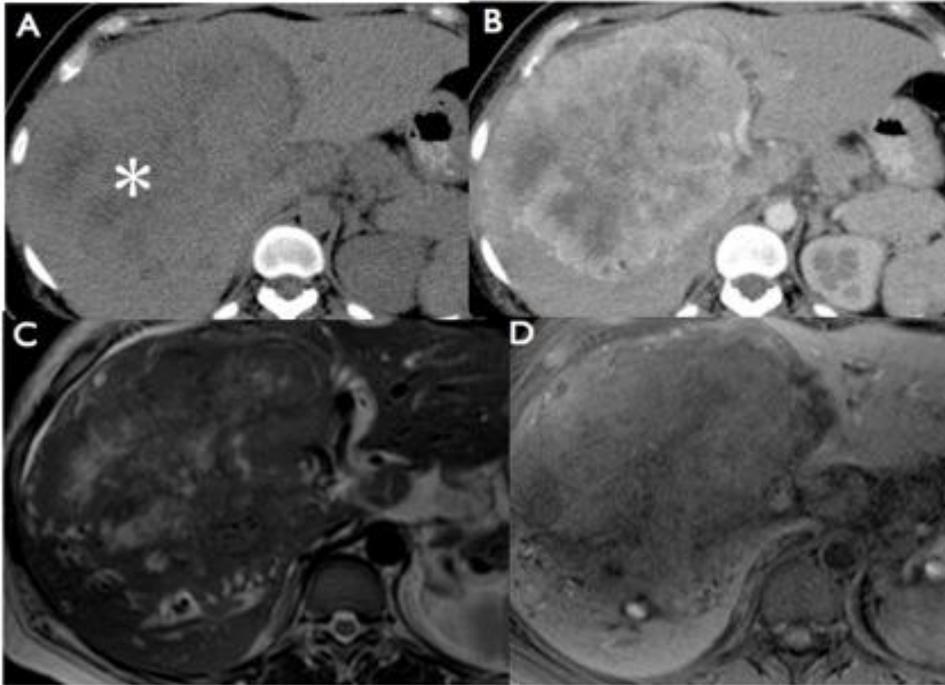


Fig 2. CHC de gran tamaño en un paciente de 56 años sin evidencia de cirrosis. Se identifica una lesión hipodensa (*) en la TC (A), moderadamente hiperintensa en T2 (C) e hipointensa en T1(D) con reforzamiento en la fase arterial (B).

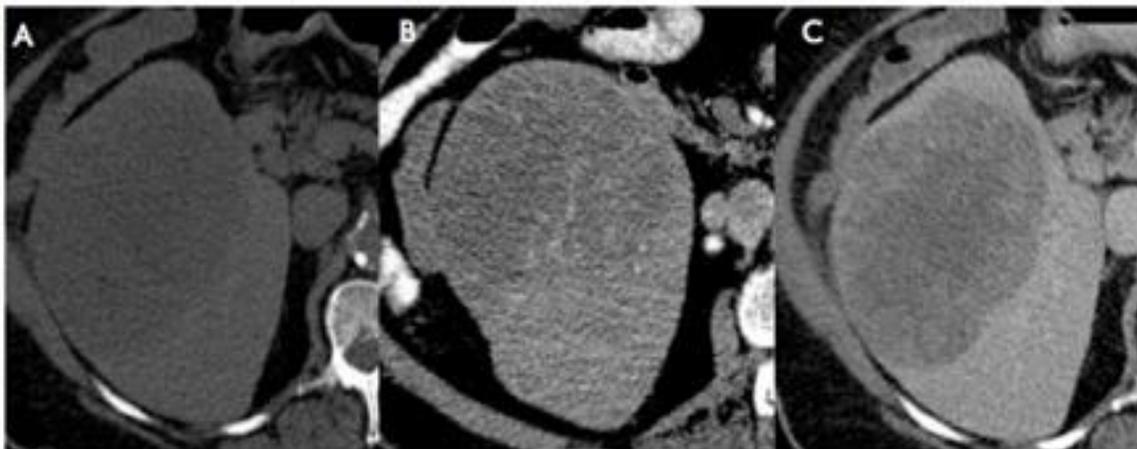


Fig 3. Paciente con diagnóstico de CHC en hígado no cirrótico. La TC simple (A) en fase arterial (B) y venosa (C) muestra extensa necrosis central.

Se revisaron expedientes clínicos y radiológicos de 29 pacientes con Carcinoma Hepatocelular sin evidencia de cirrosis. La edad promedio de los pacientes fue de 51 años, la población incluyó predominantemente pacientes del género masculino (20 pacientes). En la siguiente tabla se describen las características demográficas y clínicas de base de la población.

Variable	n (%)
Género femenino	9 (31)
Género masculino	20 (69)
Edad <30 años	7 (24)
Edad 31 - 59 años	10 (34)
Edad > 60 años	12 (42)
Sin comorbilidades	20 (69)
DM	7 (24)
HTA	2 (6.8%)
Cardiopatía isquémica	1 (3.4%)

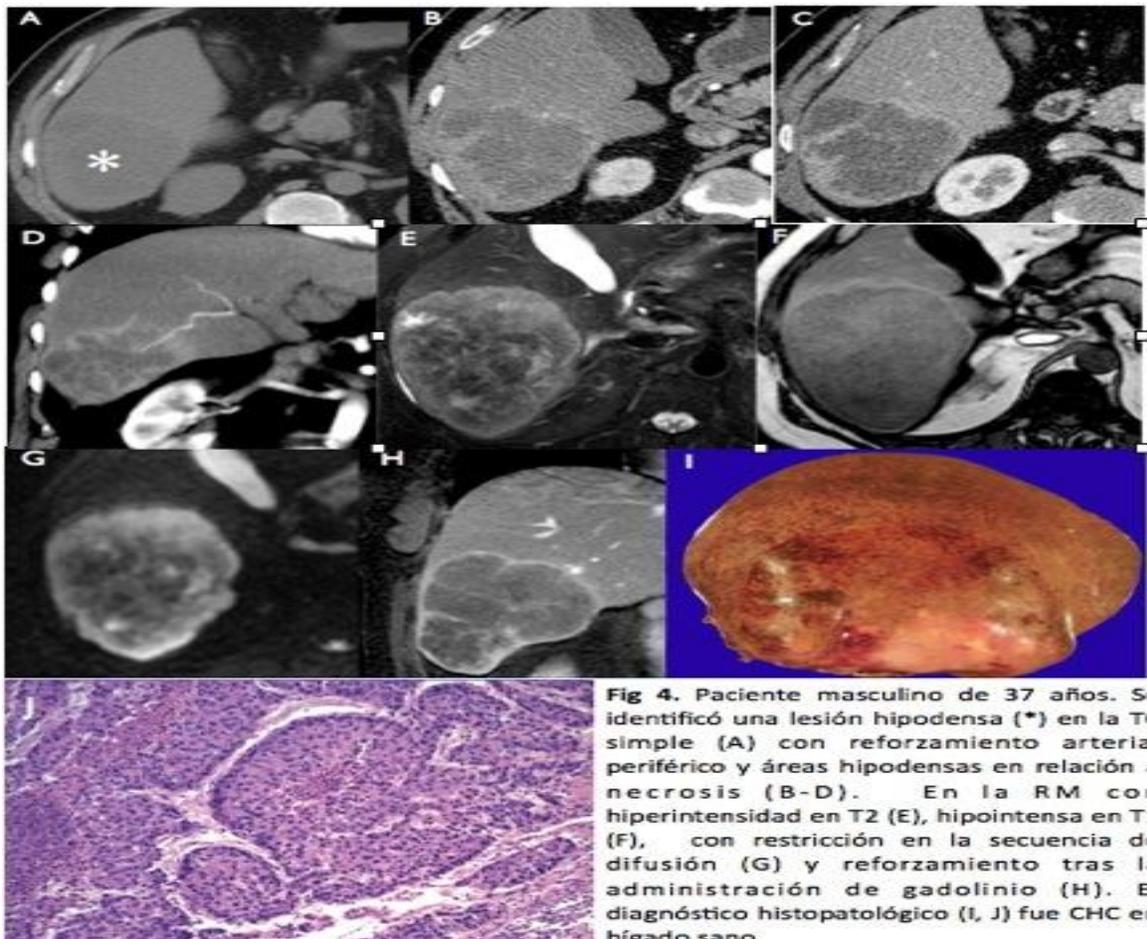
Un buen porcentaje de pacientes se encontraba asintomático al diagnóstico (41%), entre aquellos que tenían alguna sintomatología, la síntoma más frecuente fue dolor abdominal (44%).

En esta tabla se describe la frecuencia de los síntomas y alteraciones de laboratorio al momento de presentación.

Rasgo clínico/lab	n (%)
Sin síntomas	12 (41)
Dolor abdominal	13 (44)
Pérdida de peso	7 (24)
Fiebre	5 (17)
Náusea/vómito	4 (13.7)
Distensión/plenitud	2 (6.8)
Ictericia	1 (3.4)
Alfa-fetoproteína	16 (55)
Elevación PFHs	9 (31)
Elevación de FA	15 (52)
Elevación BT/BI/BD	0 (0)
VHC +	4 (13.7)
VHB +	3 (10.3)
VHC y VHB +	1 (3.4)

La mayor parte de los pacientes no tenía infección crónica por VHC o VHB (22 pacientes, 76%).

Se realizó ultrasonido en 8 pacientes (27%). Se realizó RM en 13 pacientes (44%), el estudio no fue satisfactorio únicamente en 2 pacientes (15%). El estudio más frecuentemente realizado fue la TC (25 pacientes, 86%), únicamente no fue un estudio de calidad en 2 pacientes (8%).



Se demostró lesión única en 18 pacientes (62%) y lesiones múltiples en 11 pacientes (38%). El diámetro promedio cuando se trataba de lesión única fue de 12.2 cm. La suma de los diámetros promedio en lesiones múltiples fue de 26.8 cm. Se encontró afección del LHD en 13 pacientes (45%), del LHI en 6 pacientes (20%) y de ambos lóbulos en 10 pacientes (35%).

Se encontraron bordes lisos en 12 pacientes (41%) y bordes lobulados en 17 pacientes (59%). El contenido de las lesiones heterogéneo en 28 pacientes (96.5%). En los pacientes que se realizó ultrasonido (8), las lesiones fueron hipocóicas en 3 e hiperecóicas en 5.

Las lesiones fueron hipodensas en 23 pacientes (92%) e isodensas en 2 pacientes (8%). La fase de mayor reforzamiento con contraste yodado fue arterial en 11 pacientes (46%) y portal en 13 pacientes (54%). Se demostró lavado del material de contraste en 7 pacientes (28%).

El comportamiento de las lesiones en secuencias ponderadas en T1 fue hipointenso en 9 pacientes (69%), isoíntenso en 2 pacientes (15.5%) e hiperíntenso en 2 pacientes (15.5%).

El comportamiento de las lesiones en secuencias ponderadas en T2 fue hiperíntenso 13 pacientes (100%). El mayor reforzamiento de las lesiones se demostró en la primera fase del LAVA en 5 pacientes (45%) y en la segunda fase del LAVA en 6 pacientes (55%). Se demostró lavado del material de contraste en 7 pacientes (63%).

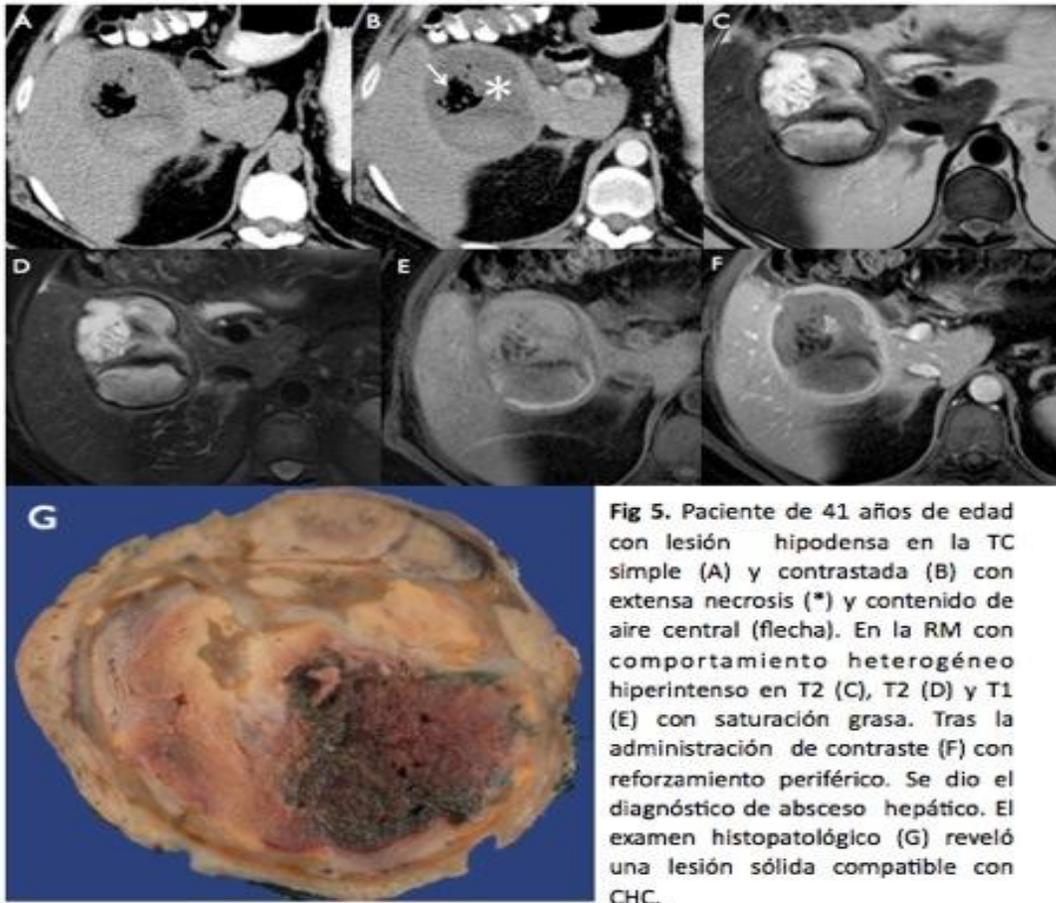


Fig 5. Paciente de 41 años de edad con lesión hipodensa en la TC simple (A) y contrastada (B) con extensa necrosis (*) y contenido de aire central (flecha). En la RM con comportamiento heterogéneo hiperintenso en T2 (C), T2 (D) y T1 (E) con saturación grasa. Tras la administración de contraste (F) con reforzamiento periférico. Se dio el diagnóstico de absceso hepático. El examen histopatológico (G) reveló una lesión sólida compatible con CHC.

Se identificó reforzamiento arterial por TC o RM en 27 de 28 pacientes (96.4%).

Se identificó necrosis central en 26 pacientes (89%) e imagen de nódulos dentro de nódulo en 18 pacientes (62%), otros hallazgos por imagen se encontraron en menor porcentaje: cápsula (38%), calcificación (10%), trombosis (17%), dilatación de vía biliar (3.4%), cicatriz central (3.4%), patrón infiltrante (3.4%). El componente quístico y graso no se identificó en ningún paciente. De los pacientes en los que se realizó secuencia de difusión (6), las lesiones mostraron restricción de la difusión en el 100% de los pacientes.

Se observó enfermedad extrahepática en 4 pacientes (14%), la cual se identificó en pulmón o conglomerados retroperitoneales. Se administró algún tipo de tratamiento (ablación por radiofrecuencia, quimioembolización intraarterial o resección quirúrgica) en 11 pacientes, le resección quirúrgica fue posible únicamente en 6 de los 29 pacientes (20.6%).

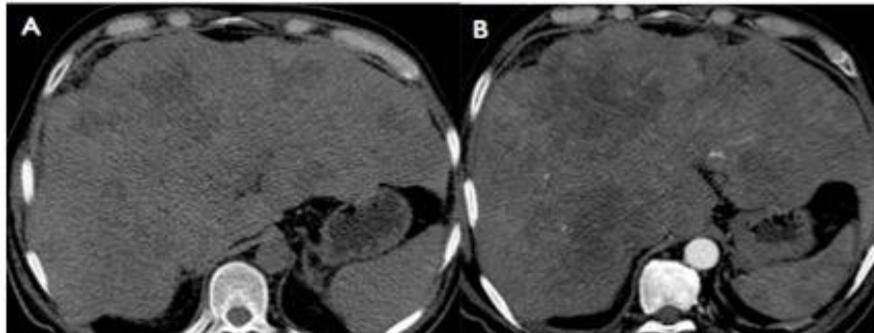


Fig 6. CHC multicéntrico en un paciente no cirrótico. La TC mostro multiples lesiones hipodensas con necrosis central

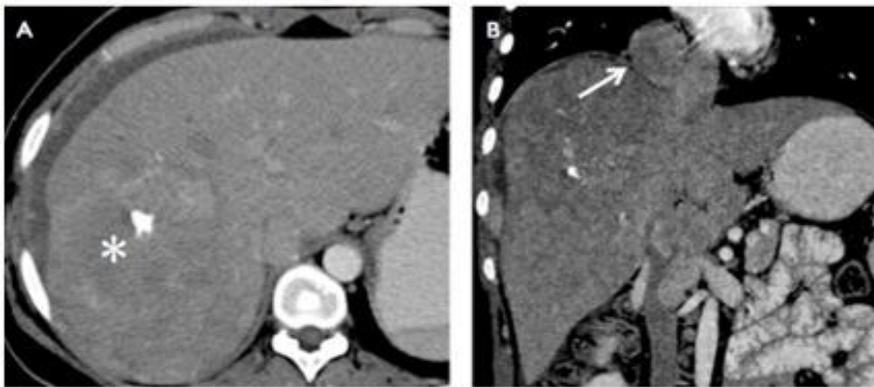


Fig 7. CHC de variedad fibrolamelar en un paciente de 22 años. La TC mostró una gran lesión hipodensa con cicatriz central (*) y extensión por arriba del diafragma (flecha).

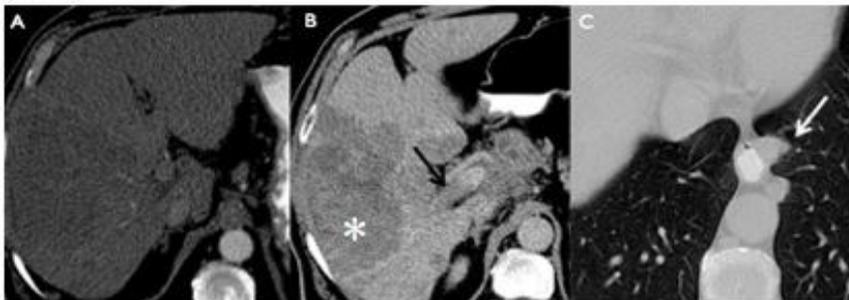


Fig 8. CHC en un paciente no cirrótico. La TC mostro una lesión hipodensa (*) con trombosis de la vena porta derecha asociada (flecha negra) y nódulos pulmonares (flecha blanca).

E. DISCUSIÓN

Las lesiones hepáticas son un hallazgo frecuente en la práctica radiológica. En el contexto clínico de un paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática (alcoholismo, VHB, VHC, hemocromatosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria o secundaria, etc) o daño hepatocelular crónico ya documentado y bajo seguimiento radiológico y de laboratorio, el diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular, es relativamente fácil de documentar, especialmente si las características por imagen son típicas. Sin embargo, el diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular puede ser más problemático en el escenario de un paciente sin cambios de daño hepatocelular crónico por imagen, aún cuando la imagen es típica, en estas situaciones las metástasis, aún únicas continúan siendo parte fundamental del diagnóstico definitivo y en ocasiones confusor cuando se trata de un potencial primario desconocido.

Del grupo de pacientes con diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular en nuestra institución un porcentaje no despreciable de pacientes (9.5%) no mostró cambios francos de daño hepatocelular crónico, cirrosis o hipertensión portal, debido a esto en algunos de ellos, el diagnóstico por imagen se orientó a metástasis, tumores benignos o abscesos, lo cual plantea importantes consideraciones. Aún en el contexto de infección crónica por VHC o VHB el carcinoma hepatocelular puede presentarse antes del desarrollo de cirrosis evidente por imagen e incluso por análisis histopatológico; este es un fenómeno poco reconocido y controversial, ya que el concepto más aceptado es que para el desarrollo de carcinoma hepatocelular es requisito la presencia de cirrosis⁽¹⁷⁾.

Además de este grupo de pacientes, el carcinoma hepatocelular puede originarse en hígado completamente sano como se encontró en algunos pacientes de nuestra serie, aunque no es frecuente. Incluso algunos de los pacientes en esta categoría reportados en estudios previos pueden corresponder a pacientes con cambios mínimos de cirrosis hepática irreconocible por métodos de imagen en presencia o no de factores de riesgo conocidos, como en el caso de la cirrosis criptogénica. Algunos autores han reportado características o tendencias en los estudios de imagen particulares del Carcinoma Hepatocelular en hígado sano, nosotros encontramos, como en series previas, con mayor frecuencia lesiones únicas, con un tamaño considerable con un diámetro promedio de 12 cm. Las características mas frecuentemente encontradas en nuestro grupo de pacientes fueron bordes lisos o

lobulados, contenido heterogéneo, densidad hipodensa en fase simple de TC, con reforzamiento arterial presente, hiperintensidad en secuencias ponderadas en T2, comportamiento variable en T1 y reforzamiento en las dos primeras fases del LAVA.

La necrosis central y la imagen de nódulos dentro de nódulo fueron muy características del carcinoma hepatocelular en nuestro grupo de pacientes. A diferencia de otros estudios encontramos una frecuencia baja en la presencia de calcificaciones, cicatriz central, hemorragia o contenido de grasa. Aunque la difusión se realizó únicamente en 6 pacientes, se demostró restricción en estos 6 pacientes.

El diámetro promedio de las lesiones fue similar al reportado en otras series. Si bien las lesiones únicas fueron más frecuentes, se encontró enfermedad multifocal en un porcentaje no despreciable de pacientes.

La apariencia de los bordes y el comportamiento tras la administración de medio de contraste yodado o gadolinio fue similar a lo reportado en la literatura.

F. BIBLIOGRAFÍA

1. Willatt et al. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* (2008) vol. 247 (2) pp. 311-30.
2. Winston et al. Hepatocellular carcinoma: MR imaging findings in cirrhotic livers and noncirrhotic livers. *Radiology* (1999) vol. 210 (1) pp. 75-9.
3. Grando-Lemaire et al. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the West: epidemiological factors and histopathology of the non-tumorous liver. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *Journal of hepatology* (1999) vol. 31 (3) pp. 508-13.
4. Matsui O. Imaging of multistep human hepatocarcinogenesis by CT during intra-arterial contrast injection. *Intervirolgy* 2004;47(3-5):271–276.
5. Park YN, Yamg CP, Fernandez GJ, Cubukcu O, Thung S, Theise ND. Neoangiogenesis and sinusoidal “capillarization” in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(6):656 – 662.
6. Winter TC III, Takayasu K, Muramatsu Y, et al. Early advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology* 1994; 192: 379–387.
7. Kadoya M, Matsui O, Takashima T, et al. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1992; 183:819–825.
8. Ebara M, Ohto M, Watanabe Y, et al. Diagnosis of small hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and tumor histologic studies. *Radiology* 1986; 159:371–377.
9. Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, et al. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology* 1996; 200:79–84.
10. Willatt et al. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology* (2008) vol. 247 (2) pp. 311-30.
11. Brancatelli et al. Hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: CT, clinical, and pathologic findings in 39 U.S. residents. *Radiology* (2002) vol. 222 (1) pp. 89-94.
12. Chung et al. Hepatocellular carcinoma variants: radiologic-pathologic correlation. *American Journal of Roentgenology* (2009) vol. 193 (1) pp. W7-13.

13. Ichikawa et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: pre- and posttherapy evaluation with CT and MR imaging. *Radiology* (2000) vol. 217 (1) pp. 145-51.
14. Lang et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *The British journal of surgery* (2005) vol. 92 (2) pp. 198-202
15. Mitchell DG, Lovett KE, Hann H, et al. Cirrhosis: multiobserver analysis of hepatic MR imaging findings in a heterogeneous population. *JMRI* 1993; 3:313–321.
16. Rofsky N, Fleishaker H. CT and MR of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16:16–33.
17. Okuda K, Nakashima T, Sakamoto K, et al. Hepatocellular carcinoma arising in noncirrhotic and highly cirrhotic livers: a comparative study of histopathology and frequency of hepatitis B markers. *Cancer* 1982; 49:450– 455.