



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

HALLAZGOS DE IMAGEN EN CARCINOMA HEPATOCELULAR Y
CORRELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
ALFAFETOPROTEINA EN PACIENTES DEL INCMNSZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMAGEN

PRESENTA

ILEANA LOURDES TOVAR CALDERÓN



MEXICO, AGOSTO 2008



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.

FIRMAS


ILEANA LOURDES TOVAR CALDERÓN

TUTORES DE TESIS


DRA. ROSA DELIA DELGADO HERNÁNDEZ


DR. ALFONSO RUMOROSO


DR. JORGE VÁZQUEZ LAMADRID
TITULAR CURSO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN


DR. LUIS FEDERICO ESCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



INCMNSR
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR VILLARREAL"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso, a Jesús de la Misericordia, al Espíritu Santo y a María Santísima por la bendición de permitirme llevar a feliz término la Residencia en Radiología e Imagen.

A mis amados padres Ana María y Felipe Neri por brindarme todo su amor, sufrimiento, dedicación, y sabiduría.

A mi amado esposo Alvaro Enrique, quien ha estado conmigo siempre en buenas y malas, pese al tiempo y la distancia, amándome y dándome apoyo incondicional en todo momento y siendo mi motivación principal.

A nuestro Bebé no nato quien es capaz de mover cada fibra de mi ser y hacerme luchar contra la adversidad para salir adelante, a quien amo aun sin conocer.

A mis mejores amigas Celia y Rosaura a quienes quiero como hermanas por estar a mi lado en las alegrías y tristezas, dándose generosamente sin pedir nada a cambio.

A mis amadas hermanas Paty, Fe, Joanne y Marcela ("LAS AMAZONAS"), mi amado cuñado René que son ejemplos de lucha, amor y fortaleza, así como mis amados sobrinos que siempre me han apoyado.

A mis hermanos, cuñadas, tíos, primos y demás familia presente y ausente por todas sus muestras de cariño y apoyo siempre y especialmente durante esta jornada.

AGRADECIMIENTOS

A mis Maestros del Departamento de Radiología por brindarme sus enseñanzas, actitudes, conocimiento y principalmente por brindarme su amistad y ejemplo de vida y trabajo diario.

A mis compañeros por la lucha realizada en estos tres años como ejemplo de trabajo en equipo y convivencia.

A todos mis amigos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por su apoyo y muestras de cariño que siempre llevaré en mi corazón

La búsqueda de Dios y la revelación final son las únicas cosas que dan sentido a la vida del hombre. Sin ellas el hombre vive como un animal irracional, sin consuelo ni sabiduría, y toda su vida es vana, sin que lo evite su posición social, poder o nacimiento.

Taylor Caldwell (de su libro Médico de Cuerpos y Almas)

ÍNDICE

	PAGINA
I. RESUMEN	01
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	02
III. ANTECEDENTES: REVISIÓN DE LITERATURA	04
IV. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	11
a. GENERAL	11
b. ESPECÍFICOS	11
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
VI. HIPÓTESIS	13
VII. JUSTIFICACIÓN	13
VIII. ALCANCE	15
IX. MÉTODOS Y TÉCNICAS	16
a. ÉTICA	16
b. CALENDARIO GENERAL	17
c. METODOLOGÍA	17
1. DISEÑO METODOLÓGICO	17
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	18
3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
4. CRITERIOS DE SALIDA	18
5. DEFINICIÓN DE VARIABLES	18
6. TRATAMIENTO DE RESULTADOS	19
X. RESULTADOS	21
XI. DISCUSIÓN	35
XII. CONCLUSIONES	37
XIII. RECOMENDACIONES	37
XIV. ANEXOS	38
a. FICHA DE COLECTA DE DATOS	38
XV. LISTA DE FIGURAS	46
XVI. LISTA DE TABLAS	48
XVII. SIGLAS Y ABREVIATURAS	49
XVIII. BIBLIOGRAFÍA	50

I. RESUMEN

HALLAZGOS DE IMAGEN EN CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CORRELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ALFAFETOPROTEÍNA EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

Dra. Heana Lourdes Tovar Calderón

Introducción. El carcinoma hepatocelular tiene alta mortalidad. La incidencia varía según la prevalencia de sus respectivos factores de riesgo. Presentamos una revisión de las características clínicas y de imagen en nuestros pacientes. **Material y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo tipo serie de casos con expedientes clínicos y de imagen de pacientes con carcinoma hepatocelular que consultaron de junio de 2004 a abril de 2008. **Resultados.** Se encontró cirrosis con causa definida en 75.2% (n=85), hepatitis C en 52.2% (n=59). Sexo masculino afectado en 49.6% (n=56), femenino 50.4% (n=57). La media de edad fue de 60 años (IC 95%: 34-85 años). La media de tiempo de latencia de 24 años (IC 95%: 1-46 años). Los patrones de imagen más frecuentes fueron realce en fase arterial en Tomografía Computarizada, hipointensidad en Resonancia Magnética T1 e hiperintensidad en T2. El grupo de edad comprendido de 45 a 89 años estuvo relacionado con hipointensidad en T1 (OR de 3.68). Hipointensidad en T1 se asoció con Hiperintensidad en T2 (OR de 5.88). **Discusión.** En nuestra población podría considerarse como grupo importante para vigilancia los mayores de 45 años con factores de riesgo principalmente hepatitis C. Algunas características clínicas podrían predecir el patrón de imagen. El diagnóstico definitivo usando recursos de imagen favorece la menor dependencia de obtener material tisular.

Palabras clave

Carcinoma, Hepatocelular. Factores de Riesgo. Tomografía, Rx Computarizada. Imagen por Resonancia Magnética.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el reconocimiento del carcinoma hepatocelular (CHC) como complicación de la enfermedad hepática crónica, en el pasado reciente, se ha incrementado el interés sobre este problema de salud cuya incidencia está aumentando junto con la de sus respectivos factores de riesgo como se evidencia en la literatura internacional (1).

El CHC produce alrededor de 500,000 muertes por año. Su incidencia no es uniforme en todos los países debido a que varía según la prevalencia de sus respectivas causas de enfermedad hepática crónica (principalmente hepatitis B, hepatitis C y enfermedad hepática alcohólica) (1).

La incidencia más alta de CHC se reporta en China, alrededor de 100 casos por 100,000 habitantes(1). Norteamérica y Europa occidental son consideradas regiones de baja incidencia (2.6-9.8 casos por 100,000 habitantes) pero está descrito que en esta región la incidencia está aumentando (1). De estas informaciones no se encontró reporte relativo a la población mexicana.

El diagnóstico temprano del CHC se realiza principalmente por técnicas de diagnóstico de imagen como ultrasonido (US) abdominal, Tomografía computarizada (TC), imagen por resonancia magnética (IRM) (2). Si el CHC es menor de 3 cm. de diámetro y la función hepática está conservada, la terapia de ablación local o el tratamiento quirúrgico ofrecen una sobrevida mayor de cinco años en más de 60% de casos (2). De allí la importancia de su detección temprana pues el CHC avanzado con múltiples tumores, usualmente con función hepática complicada presentan una menor sobrevida (2).

Usualmente la lesión del CIIC permanece desconocida mientras es curable por cirugía (3) y el pronóstico en alrededor de 10% de pacientes que pueden recibir tratamiento curativo como trasplante hepático ortotópico o resección quirúrgica que con el paso del tiempo es más difícil por el deterioro clínico severo al momento del diagnóstico (4).

US ha sido usado como método diagnóstico con sensibilidad variable de 30 a 100%, especificidad de 73 a 100%, datos que pueden reflejar diferencias derivadas del operador y su experiencia (4). También se menciona posiblemente diferencias en las poblaciones estudiadas, diferentes indicaciones para realizar el estudio y diferencias en el estadio de la enfermedad (4).

El uso de alfafetoproteína (AFP) es considerado un marcador de CHC aunque presenta variabilidad en sus niveles (5). La tecnología introducida para TC e IRM, mejoró la sensibilidad de ambas modalidades al punto que disminuyeron la frecuencia de diagnósticos incidentales de CIIC pero aún presentan problemas para diagnosticar tumores de menos de 2 cm que es el objetivo crítico para ofrecer tratamiento oportuno (5).

IRM es el estudio considerado más sensible actualmente (cerca de 80%) para el diagnóstico general y 63% de sensibilidad para tumores de menos de 2 cm (5). En el caso de TC, se ha reportado sensibilidad de 44 a 68% en pacientes con CHC y sensibilidad de 29 a 50% para detección específica de nódulos. Las mayores frecuencias se reflejan en estudios recientes usando técnicas de TC helicoidal capaces de capturar la fase arterial del contraste de imagen, mostrándose críticos para la detección temprana de CHC (6).

III. ANTECEDENTES: REVISIÓN DE LITERATURA

CHC es considerado la neoplasia epitelial primaria más común, correspondiendo alrededor de 82% de las neoplasias epiteliales malignas, el el quinto cancer más común alrededor del mundo, con incidencia de 437,000 casos por año y 427,000 muertes por año, por tanto la alta mortalidad refleja el pobre pronóstico de esta neoplasia. CHC usualmente se asocia a cirrosis pero puede ocurrir en su ausencia , la incidencia y causa subyacente varía de país a país (7).

Los virus de hepatitis B, C y exposición a aflatoxinas son las causas principales en los países de alta incidencia como Japón, África central y occidental, este y sureste de Asia. La fisiopatología del CHC originado a partir de los virus de hepatitis es motivo de constante estudio (Figura 1). La cirrosis alcohólica, hepatitis B o C, y hemocromatosis son las causas prevalentes en las regiones del mundo con menor incidencia como Norte América (7).

La identificación de la enfermedad hepática crónica es el factor de riesgo más importante. El concepto de cáncer temprano y la vigilancia de los pacientes con cirrosis han llevado al incremento del número de tumores detectados en la forma de pequeños nódulos que primero aparecen como lesiones bien diferenciadas y proliferan a una gradual desdiferenciación. La mayoría de las lesiones pequeñas (<1.5 cm) de tipo nodular indistinto no son detectadas como tumores hipervasculares por el contraste de imagen (8).

HALLAZGOS DE IMAGEN EN CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CORRELACION CON CARACTERISTICAS CLINICAS Y ALFAFETOPROTEINA EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

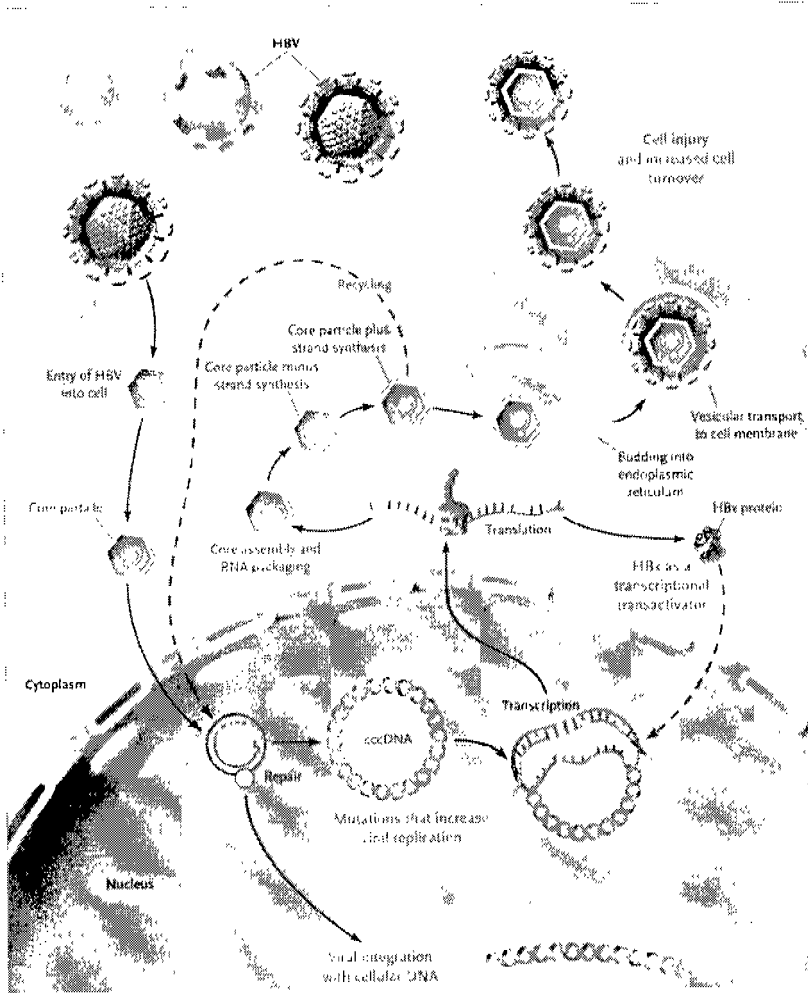


Figura 1. El ciclo de vida del virus de hepatitis B (VHB) y los mecanismos celulares y moleculares asociados al desarrollo de Carcinoma hepatocelular asociado al VHB (9).
Fuente: Wands. Prevention of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2004.

La morfología del CHC se puede clasificar entres categorías, nodular, masivo y difuso. El tipo nodular puede ocurrir como nódulo solitario o nódulos múltiples; en el tipo masivo, los tumores envuelven el lóbulo hepático entero o pueden ser tan grandes como un lóbulo y el tumor no es claramente demarcado, estando frecuentemente acompañado de pequeños nódulos metastásicos intrahepáticos. El tipo difuso consiste en numerosos pequeños focos dispersos a través del hígado (10).

En 50% de los CHC de 1.5-2 cm de diámetro, se produce una cápsula fibrosa externa (pseudocápsula) y septos internos que son más comunes en tumores grandes, la ocurrencia global es 80% de todos los tamaños de tumores (10). La invasión capsular ocurre hasta en 38% de CHC. Cuando el tumor no es encapsulado, usualmente en hígados no cirróticos, el límite tumoral es pobremente demarcado e irregular. El patrón en mosaico típico ocurre en 63% de tumores masivos expansivos y nodulares (10). El tumor puede exhibir necrosis intratumoral, hemorragia, cambios grasos que aumentan conforme el tumor aumenta en tamaño. Las calcificaciones ocurren en 2-12% (10).

Se ha sugerido que la medición seriada de AFP en los pacientes de riesgo es un marcador útil para identificar los que desarrollan CHC (11). Bajo condiciones fisiológicas, la AFP se sintetiza por las células del hígado embrionario, saco vitelino y del tracto intestinal fetal. Los pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente los que tienen alto grado de degeneración de hepatocitos pueden expresar AFP en sangre en ausencia de neoplasia maligna (11).

Los niveles séricos de AFP mayores de 400-500 ng/ml. son considerados diagnósticos de CHC en pacientes cirróticos con lesiones hepáticas focales y aunque no se

alcance estos valores, los niveles progresivamente crecientes son sugestivos del diagnóstico (11).

Las modalidades de imagen útiles incluyen US que es barato y ampliamente disponible pero insensible para diagnóstico de CHC en presencia de cirrosis, CT multicorte (MDCT) permite obtener secciones delgadas con mayor velocidad y resolución longitudinal. Se realiza típicamente después del pico de refuerzo hepático arterial (fase hepática arterial dominante) y se repite durante el pico de refuerzo venoso portal siguiendo una inyección de material de contraste yodado (12).

Las características de imagen en MDCT comprenden refuerzo en fase arterial hepática, atenuación disminuida cuando se compara con el hígado de fondo en la fase venosa portal. Cuando la lesión es isodensa al hígado restante en la fase sin contraste y venosa portal pero demuestra refuerzo en fase arterial hepática, es indeterminado para CHC y se recurre a IRM (12, 13).

Con respecto a IRM contrastada con gadolinio se usa típicamente el abordaje de contraste con fase doble o triple, donde la primera adquisición se calcula para la fase hepática arterial dominante. El estado de arte requiere una secuencia de pulso tridimensional con un corte interpolado de grosor de 2 mm. La técnica de doble contraste usa dos agentes separados (ferumóxido y gadolinio) para maximizar la detección y caracterización de lesiones focales en el hígado cirrótico (12, 13).

Las características de CHC grandes en IRM en T2 son clásicamente hiperintensos. Los CHC pequeños son hiperintensos en cerca de 60% de casos, en tanto que el 40% restante son isointensos (no visibles) o hipointensos al hígado de fondo. El refuerzo en fase

arterial hepática con hipodensidad en fase venosa portal y la presencia de pseudocápsula es diagnóstico de CHC. Similar a CT, cuando una lesión es isointensa al resto del hígado en T1 y T2 pero demuestra refuerzo en fase arterial hepática es indeterminado para CHC y las opciones incluyen seguimiento con imagen en 3 a 6 meses o biopsia (12, 13).

Se ha determinado factores tumorales que pueden influir adversamente en el pronóstico del CHC, los cuales comprenden tamaño tumoral grande, tumores multifocales, invasión vascular macroscópica o microscópica, nódulos satélites microscópicos, altos niveles de AFP sérica. Los factores del paciente que pueden afectar adversamente el pronóstico son fibrosis hepática, cirrosis y la clase de Child-Pugh (14).

Se ha mencionado una amplia variedad de presentaciones de CHC, algunas consideradas incommunes que incluyen CHC gigante, con regresión espontánea, quístico, hipovascular, con sangramiento, calcificado, con grasa, exofítico y de diseminación inusitada que son aspectos a tomar en cuenta en la evaluación de sospecha por imagen de esta neoplasia (15).

Los avances en mejora de software y hardware de IRM han contribuido a mejorar el diagnóstico de tumores hepáticos pero su uso aún se limita por las contraindicaciones de IRM como marcapasos, desfibriladores, clip de aneurisma intracraneal, implante ferromagnético o estapedial electrónicamente operado, cuerpo extraño metálico orbitario, implante coclear, electrodo epicárdico, neuroestimuladores de columna y cerebro, así como algunos dispositivos de infusión de drogas implantados (16).

Con el incremento de la incidencia de CHC que se ha notado en Estados Unidos y teniendo su mayor prevalencia en la población de 50 a 70 años, así como por la presentación silente del tumor, se le da ahora una importancia relevante al abordaje

multimodalidad para diagnóstico, estadiaje y vigilancia en donde el estudio de imagen posee uno de los papeles más importantes (17).

El consenso radiológico para diagnóstico de CHC incluye la identificación de una masa > 2 cm de diámetro en hígado cirrótico en dos modalidades de imagen y refuerzo de contraste arterial en CT y/o RM, así como angiografía en CT o RM. Para lesiones menores de 2 cm de diámetro, se requiere confirmación histológica y no se ha establecido marcador serológico para diagnóstico de CHC menor de 2 cm (18).

El protocolo de CT helicoidal debe incluir las imágenes con o sin contraste obtenidas en fase arterial (scan iniciado ~25 a 30 segundos después del inicio de la infusión), la fase venosa portal (scan iniciado ~70 a 80 segundos después de la inyección de contraste) y la fase retardada (scan iniciado ~180 a 210 segundos después del inicio de la inyección de contraste). Para IRM el protocolo estándar incluye T1 con secuencia gradiente eco rápida con supresión grasa, iniciada por respiración o T2 con respiración sostenida y secuencia rápida spin eco, con supresión grasa y T1 dinámica seriada gradiente eco rápida después de inyección de gadolinio (19).

El diagnóstico por CT de la neoplasia temprana en hígado cirrótico se caracteriza por nódulos con refuerzo hiperdenso causado por el incremento en el aporte sanguíneo y en el hígado no cirrótico, por una masa dominante con refuerzo hiperdenso con áreas de hemorragia o necrosis, usualmente mayor que el CHC encontrado en el hígado cirrótico. IRM es superior a CT y US para CHC temprano y tiene apariencia variable en intensidad (20, 21).

Aún se debate controversias en el estudio de imagen para CHC para la decisión quirúrgica, la apariencia variable en diferentes planos de contraste es crítica para el estadiaje. La naturaleza hipervascular también es importante para la caracterización en CT (22). La presencia de integridad estructural de la cápsula del CHC en CT se ha correlacionado con la presencia de cápsula en el estudio histopatológico y con ausencia de émbolo tumoral microvascula (23). Lesiones que pueden imitar CHC incluyen disrupción del parénquima hepático por cirrosis, fibrosis con patrón focal que puede retraer la cápsula y el hemangioma (24, 25).

Adicionalmente la revisión de las características de imagen en los pacientes con CHC en el INCMNSZ tiene relevancia debido a que está descrito en la literatura que las características radiológicas del tumor tienen correlación con la supervivencia del paciente (26).

IV. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

a. GENERAL

Describir las características clínicas, factores de riesgo, de marcador tumoral, de imagen por Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética en carcinoma hepatocelular confirmado con estudio histopatológico en la población que ha consultado al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.

b. ESPECÍFICOS

1. Describir los la frecuencia de los factores de riesgo (alcohol, cirrosis de causa definida, hepatitis B o C, enfermedad de Wilson, cirrosis criptógena, hepatitis autoinmune u otro) asociados a carcinoma hepatocelular en la población que ha consultado al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.
2. La cirrosis de causa definida fue definida como aquella que apareció en conjunto con uno o más de los otros factores mencionados (alcohol, hepatitis B o C, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune u otra no descrita previamente). La cirrosis criptogénica se definió como la que aparece sin la presencia de los otros factores mencionados (alcohol, hepatitis B o C, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune u otra no descrita previamente).
3. Describir las características clínicas (edad, sexo, latencia en años desde el diagnóstico de la enfermedad hepática crónica hasta el diagnóstico de CIIC, pérdida de peso, malestar, ictericia, dolor, astenia, esplenomegalia, ascitis u otro descrito en

el expediente) de los pacientes con CHC en la población que ha consultado al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.

4. Describir los niveles y la media de valores de alfafetoproteína de los pacientes con CHC al momento del diagnóstico.
5. Describir los patrones histopatológicos encontrados y la presencia o ausencia de síndrome paraneoplásico
6. Describir los sitios de metástasis a partir del CHC (pulmón, adrenales, nódulos linfáticos, hueso, peritoneo, páncreas, colon u otros).
7. Describir las características de imagen en CT (masa con o sin nódulo, neoplasia infiltrante difusa, nódulos múltiples, neoplasia encapsulada, hepatomegalia, esplenomegalia), patrones de densidad (hipodensa, isodensa, hipodensa, mosaico, hígado graso, realce en fase arterial, atenuación disminuida en fase portal, isodensidad en fase tardía, realce capsular, defecto de perfusión, invasión a vena porta, mesentérica superior cava, esplénica, ducto biliar y calcificaciones) así como la localización del CHC (lóbulo derecho, lóbulo izquierdo, ambos) y los diámetros mayor, menor y la media de diámetro del CHC.
8. Describir las características en IRM en (T1, T2, intensidad, sign ring, metástasis grasa, gadolinio central, periférico, mixto, sin realce, hepatomegalia, esplenomegalia u otro)

9. Estimar si existe asociación entre las variables independientes y los patrones de imagen más frecuentemente encontrados.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuáles son las características clínicas, factores de riesgo, de marcador tumoral, de imagen por Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética en carcinoma hepatocelular confirmado con estudio histopatológico en la población que ha consultado al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007?

VI. HIPÓTESIS

Existe características clínicas, factores de riesgo, de marcador tumoral, de imagen por Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética en carcinoma hepatocelular confirmado con estudio histopatológico que son relevantes en la población que ha consultado al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007

VII. JUSTIFICACIÓN

Al realizar una búsqueda sobre CHC en la literatura latinoamericana se encuentra pocos trabajos que describen esta neoplasia, algunos son reportes de caso (27) y otros abordan características clínicas en poblaciones localizadas.

En el año 2000, Manterola, et al. hizo una descripción de características clínicas de hepatocarcinoma en la población del sur de Chile, haciendo notar que en las poblaciones latinoamericanas no se ha descrito por completo los datos epidemiológicos, clínicos, de

diagnóstico de CHC, del cual en algunas aproximaciones descriptivas se le menciona como “cáncer hepático”, englobando en este término todo tipo de tumores primitivos y quizá algunos secundarios, denotando la escasez de trabajos en este tema (28).

En Brasil, según datos del Sistema Único de Salud, en cuanto a morbilidad hospitalaria en 1997, se reportó una incidencia de CHC de 2.07 por 100,000 habitantes y de 1992 a 1994, en ocho estados brasileños, de 287 casos se encontró una media de edad de 54.7 años, relación masculino:femenino de 3.4:1; positividad para HbsAg de 41.6%, positividad de anti-HVC de 26.9%, alcoholismo crónico en 37% y cirrosis en 71.2% haciendo énfasis en la notable variación geográfica en cuanto a la incidencia de CHC que podría estar aumentando en su incidencia junto a el aumento de la incidencia de sus factores de riesgo y que los métodos de imagen pueden ofrecer datos de difícil evaluación al inicio del carcinoma (29).

Argüello, et al. en Colombia, reporta el riesgo de desarrollar CHC posterior al diagnóstico de hepatitis B en aproximadamente 0.5-1% por año, que llega a 5% por año en casos de hepatitis C y que en regiones con alta incidencia de hepatitis C, los programas de seguimiento estricto, con marcadores tumorales e imagen, permiten hacer una detección más temprana de esas lesiones, con lo cual es posible obtener un mejor resultado en la supervivencia (30).

En México, Hernández-Castillo realizó la descripción de una serie de 17 pacientes jóvenes con CHC tratados en el Instituto Nacional de Cancerología comparados con pacientes de mayor edad. De estos pacientes jóvenes, el 41% fueron diagnosticados en etapa I y 59% en etapa II con una supervivencia de 18% para una media de 64.9 meses, describiendo que el CHC en México corresponde a 1.5% de todas las neoplasias (31).

Debido a esa escasez de trabajos de descripción de características de CHC en la población mexicana, así como la poca información disponible en la literatura sobre su presentación en las poblaciones latinoamericanas y a la necesidad de reforzar la detección temprana de las lesiones para ofrecer terapéutica con mejor pronóstico de sobrevida es que proponemos revisar las características de CHC en la población que consulta al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) por ser un centro de referencia en el país y por tanto con capacidad para ofrecer una adecuada muestra de lo que sucede actualmente.

VIII. ALCANCE

Se espera que la información derivada del presente trabajo permitirá obtener datos relevantes sobre las características clínicas y de imagen de los pacientes con carcinoma hepatocelular atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que contribuirán a establecer hipótesis de investigación a ser comprobadas en estudios posteriores.

IX. MÉTODOS Y TÉCNICAS

a. ÉTICA

Todos los principios éticos del presente estudio estuvieron basados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos con todas sus revisiones, enmiendas y ratificaciones hasta 2004.

El estudio fue realizado en el Departamento de Radiología del INCMNSZ que posee al área física, equipo y personal calificado para conducir en protocolo en cuestión. El trabajo se realizó con expedientes clínicos y estudios radiológicos ya realizados a los pacientes y que por lo tanto no se generó en riesgos para el mismo.

Las informaciones se manejaron con absoluta confidencialidad, evitando divulgar datos personales y divulgando en conjunto la información relativa a la patología médica de interés en el informe final y la publicación derivada del mismo.

Debido a que el estudio fue retrospectivo con base en expedientes clínicos y radiológicos, no se aplicó el consentimiento informado pero para la recolección de los datos se contó con las autorizaciones de las respectivas jefaturas de Radiología y Expedientes clínicos.

b. CALENDARIO GENERAL

Tabla 1. Calendario del estudio de investigación.

Actividad /Fecha	2008					
	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Recolección de información	X					
Delimitación del tema	X					
Diseño del protocolo	X					
Revisión y aprobación		X				
Colecta de datos			X			
Análisis de datos			X	X		
Revisión del manuscrito				X	X	
Presentación del manuscrito					X	
PUBLICACIÓN						X

c. METODOLOGÍA

1. DISEÑO METODOLÓGICO

Para el presente protocolo de estudio se utilizó un diseño descriptivo, retrospectivo tipo serie de casos. Se utilizó una muestra por conveniencia que fueron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular que consultaron al INCMNSZ de junio de 2004 a junio de 2007. Por estas razones no se dispuso de un tamaño muestral preestablecido.

El diseño elegido permite obtener información en un corto periodo de tiempo y aunque posee la desventaja de ser eminentemente descriptivo, facilita establecer hipótesis iniciales de asociaciones que podrían ser evaluadas posteriormente en estudios analíticos.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Diagnóstico de carcinoma hepatocelular entre junio de 2004 a junio de 2007
- ✓ Reporte histopatológico confirmatorio y valores de alfafetoproteína menor de 400 ng/mL (32, 33).
- ✓ Valores de alfafetoproteína mayores de 400 ng/mL, en ausencia de reporte de biopsia (34-37).
- ✓ Estudios de imagen disponibles: CT e IRM con T1, T2 y gadolinio (38-41).

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Diagnóstico inicial de carcinoma hepatocelular confirmado posteriormente como un diagnóstico diferente
- ✓ Información incompleta en el expediente clínico o de imagen.

4. CRITERIOS DE SALIDA

- ✓ Finalización de la revisión de los estudios histopatológico y de imagen según el protocolo.

5. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables independientes fueron: *i*) Características biológicas (edad, sexo) (42). *ii*) Presencia de enfermedad hepática crónica (alcohol, cirrosis de causa definida, hepatitis B o C, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune u otra), así como la presencia de cirrosis criptogénica (43, 44). *iii*) Presencia de carcinoma hepatocelular definido como aquel con reporte histopatológico confirmatorio independientemente de los valores de alfafetoproteína o Valores de alfafetoproteína mayores de 400 ng/mL, sin necesidad de Biopsia (43, 44).

Las variables dependientes fueron *i)* los factores clínicos encontrados (latencia en años desde el diagnóstico de la enfermedad hepática crónica hasta el diagnóstico de CHC, pérdida de peso, malestar, ictericia, dolor, astenia, esplenomegalia, ascitis u otro descrito en el expediente) (45, 46). *ii)* Los niveles de alfafetoproteína, patrón histopatológico encontrado, presencia o ausencia de síndrome paraneoplásico(47). *iii)* Presencia o ausencia y sitio de metástasis (48). *iv)* Características y sitios de lesiones de CHC en TC e IRM (49-52).

6. TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS

La recolección de datos se realizó de acuerdo a lo establecido en la ficha de colecta cuidando los parámetros allí establecidos. Los expedientes fueron revisados dentro de las instalaciones del instituto y bajo ninguna circunstancia se trasladó expediente alguno fuera de su respectivo archivo.

Para la estadística y evaluación de los resultados obtenidos, estos se almacenaron en Excel 2007, se creó una base de datos y se realizó la estadística respectiva en EPIINFO 6. Para la redacción del manuscrito se usó Word 2007. Para el análisis estadístico se utilizó distribuciones de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión sobre las variables incluidas en el estudio. Se utilizó el test de Chi-cuadrado para evaluar la asociación entre las variables independientes relevantes y las dependientes más frecuentes considerando un nivel de significancia de 5% y un intervalo de confianza de 95%.

Las exclusiones y pérdidas del estudio se presentan y analizan como datos aparte donde se calculó las frecuencias de las características correspondientes y relevantes de este grupo. No hubo necesidad de interrumpir el estudio durante su ejecución. Los cuadros de salida del estudio se diseñaron según los objetivos específicos.

HALLAZGOS DE IMAGEN EN CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CORRELACION CON
CARACTERISTICAS CLINICAS Y ALFAFETOPROTEINA EN PACIENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

Los niveles y la media de diámetro y valores de alfafetoproteína de los pacientes con CHC se determinaron por medio de las fórmulas:

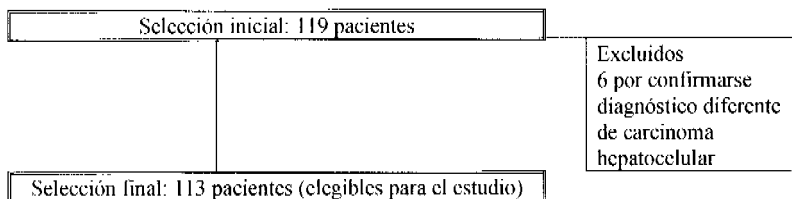
$$\text{Media de diámetro de las lesiones de cada paciente} = \frac{\text{Diámetro mayor} + \text{diámetro menor}}{2}$$

$$\text{Media de diámetro de las lesiones de todos los pacientes} = \frac{\sum \text{de las medias de diámetro de cada paciente}}{\text{Total de pacientes}}$$

$$\text{Media de niveles de alfafetoproteína los pacientes} = \frac{\sum \text{de niveles de alfafetoproteína de cada paciente}}{\text{Total de pacientes}}$$

X. RESULTADOS

La selección final de los participantes elegibles se hizo según el siguiente algoritmo:



Se encontró cirrosis con causa definida en 75.2% (n=85), la cirrosis criptogénica se presentó en 12.4% (n=14). Las causas de cirrosis con causa definida se detallan a continuación:

Tabla 2. Frecuencia de factores de riesgo para carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.

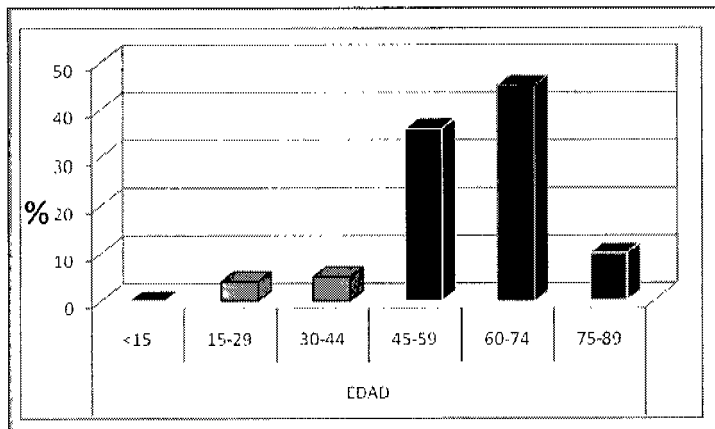
Factor/frecuencia	n	%	IC 95%
Hepatitis B	15	13.3	(7.62; 20.95)
Hepatitis C	59	52.2	(42.61; 61.70)
Alcohol	50	44.2	(34.91; 53.89)
Hepatitis autoinmune	6	5.3	(1.97; 11.20)
Enfermedad de Wilson	1	0.9	(0.02; 4.83)
Otro: VIH	1	0.9	(0.02; 4.83)

La distribución por sexos fue masculino 49.6% (n=56), femenino 50.4% (n=57). El paciente más joven tenía 20 años y el más viejo tenía 86 años. La media de edad fue de 60 años (IC 95%: 34-85 años).

Desde que se detectó el factor de riesgo hasta la detección del carcinoma hepatocelular, el menor tiempo de latencia fue de 1 año y el mayor fue de 56 años con una media de 24 años (IC 95%: 1-46 años).

El grupo de edad más afectado fue el de 45 a 74 años con la distribución siguiente:

Figura 2. Frecuencia de edad de pacientes afectados por carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a abril de 2008.



Las características clínicas relevantes se detallan a continuación:

Tabla 3. Frecuencia de características clínicas asociadas a carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.

Factor/frecuencia	n	%
Síntomas		
Pérdida de peso	80	70.8
Malestar	48	42.5
Ictericia	23	20.4
Dolor	97	85.8
Astenia	82	72.6
Esplenomegalia	75	66.4
Ascitis	34	30.1
Otro	0	0

La lesión más pequeña midió 1 cm y la más grande midió 17 cm. la media de diámetro de las lesiones fue de 5 cm. el valor medio de alfafetoproteína fue de 1372, de los cuales 56.6% (n=64) tuvieron valor de alfafetoproteína menor de 400 y 43.4% (n=49) tuvieron valor mayor de 400. El síndrome paraneoplásico se presentó en 41.6% (n=47). Los patrones histopatológicos se detallan a continuación:

Tabla 4. Distribución de frecuencia de patrones histopatológicos asociados a carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.

Patrón/frecuencia	n	%
Sin reporte	69	61.1
Bien diferenciado	23	20.4
Moderadamente diferenciado	19	16.8
Poco diferenciado	1	0.9
Fibrolamelar	3	2.7

Se presentó metástasis en 32.7% (n=37) y los sitios según su frecuencia se muestran a continuación:

Tabla 5. Frecuencia de sitios de metástasis a partir de carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.

Sitio/frecuencia	n	%
Pulmón	19	16.8
Adrenales	1	0.9
Nódulos linfáticos	20	17.7
Hueso	2	1.8
Peritoneo	4	3.5
Páncreas	1	0.9
Colon	0	0
Otro	0	0

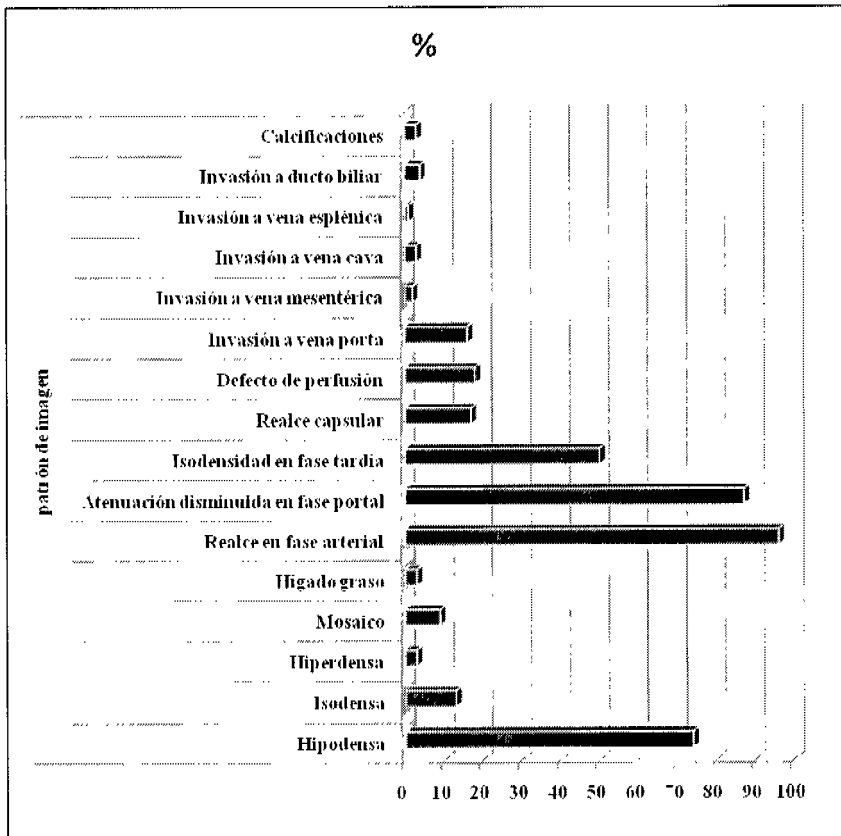
Las características de imagen relevantes fueron las siguientes:

Tabla 6. Distribución de frecuencia de características de imagen en CT asociados a carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.

Característica/frecuencia	n	%	Total
masa con nódulo	13	11.5	
masa sin nódulo	40	35.4	
neoplasia infiltrante difusa	3	2.7	
nódulos múltiples	57	50.4	
neoplasia encapsulada	0	0	
hepatomegalia	11	9.7	
esplenomegalia	75	66.4	
Total			

La distribución de frecuencia de patrones de densidad en CT asociados a carcinoma hepatocelular se detallan a continuación:

Figura 3. Patrones de imagen en Tomografía computarizada de lesiones por carcinoma hepatocelular en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de junio de 2004 a abril de 2008.

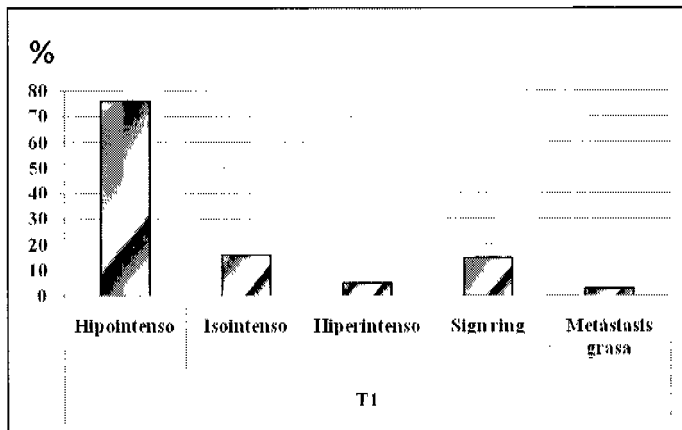


HALLAZGOS DE IMAGEN EN CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CORRELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ALFAFETOPROTEÍNA EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

Las lesiones se ubicaron con mayor frecuencia en lóbulo derecho (65.5%; n=74) en lóbulo izquierdo hubo lesiones en 14.2% (n=16) y en ambos lóbulos con frecuencia de 20.3% (n=23).

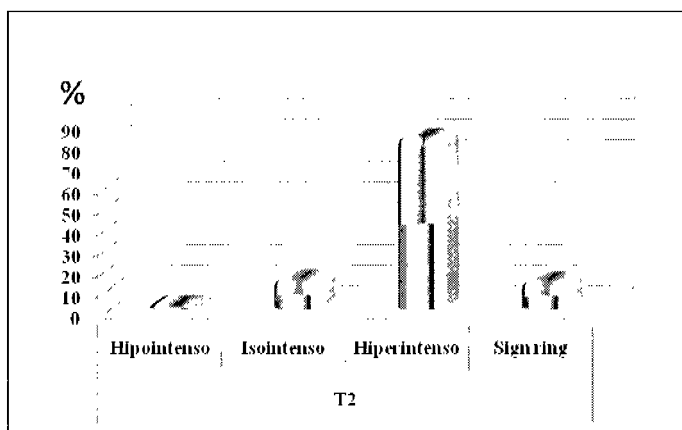
Con respecto a las características en resonancia magnética se presentó con mayor frecuencia esplenomegalia en 64.6% (n=73), hepatomegalia apareció en 8.8% (n=10). Los patrones de imagen se describen a continuación:

Figura 4. Frecuencia de patrones de IRM T1 asociados a carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de junio de 2004 a abril de 2008.



Las características de IRM en T2 fueron las siguientes:

Figura 5. Frecuencia de patrones en IRM asociados a carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a abril de 2008.



El gadolinio tuvo realce periférico en 48.7% (n=55), mixto en 44.2% (n=50) y no hubo realce en 1.8% (n=2).

Al buscar asociaciones entre las características más frecuentes y los patrones de imagen se encontró que el grupo de edad comprendido de 45 a 89 años fue el más frecuente y este rango de edades se presentó asociado con mayor frecuencia a IRM con patrón de hipointensidad en T1 con OR de 3.68 (IC95%: 0.82; 16.72, $p < 0.05$). El patrón de IRM con hipointensidad en T1 se presentó asociado a hiperintensidad en T2 con OR de 5.88 (IC95%: 1.86; 19.00, $p < 0.05$). Las restantes características clínicas no presentaron asociación con patrones de imagen específicos.

La caracterización de las pérdidas del estudio se detallan a continuación:

Tabla 7. Caracterización de las pérdidas de estudio en pacientes con Carcinoma Hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México D. F. de junio de 2004 a junio de 2007.

Variable/frecuencia	n	%	
Sexo/frecuencia	Femenino	4	67
	Masculino	2	33
	Total	6	100
Edad/frecuencia	18 a 25 años	--	--
	26 a 35 años	--	--
	36 a 45 años	--	--
	46 a 55 años	--	--
	56 a 65 años	6	100
	Total	6	100

A continuación se presenta una muestra de los hallazgos relevantes de imagen en CHC:



Figura 6. TC que muestra múltiples nódulos con refuerzo intenso en fase arterial

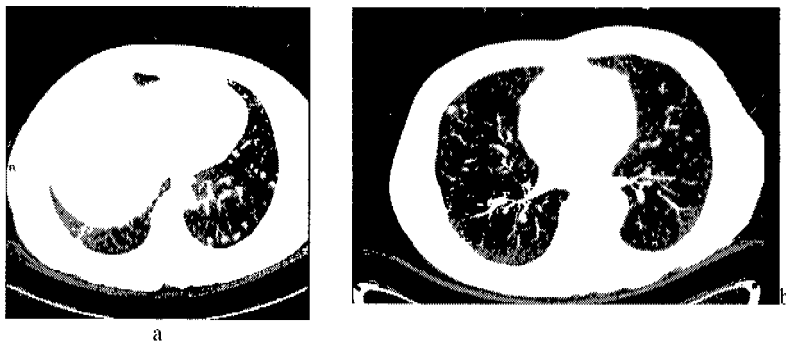


Figura 7. TC que muestra metástasis pulmonares por carcinoma hepatocelular

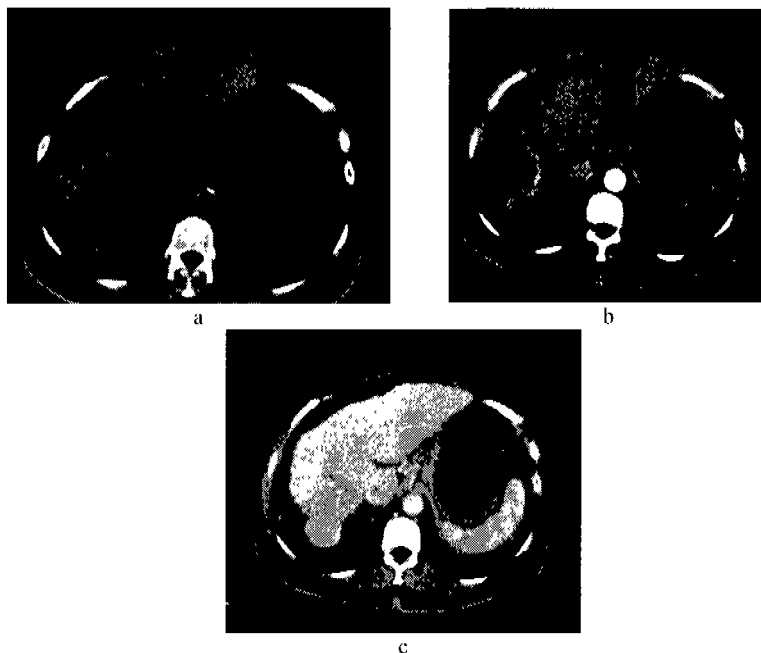


Figura 8. TC que muestra nódulo único con comportamiento típico, hipodenso en TC simple (a) y reforzamiento arterial marcado con vaso nutricio (b) e isodensidad en fase portal (c).

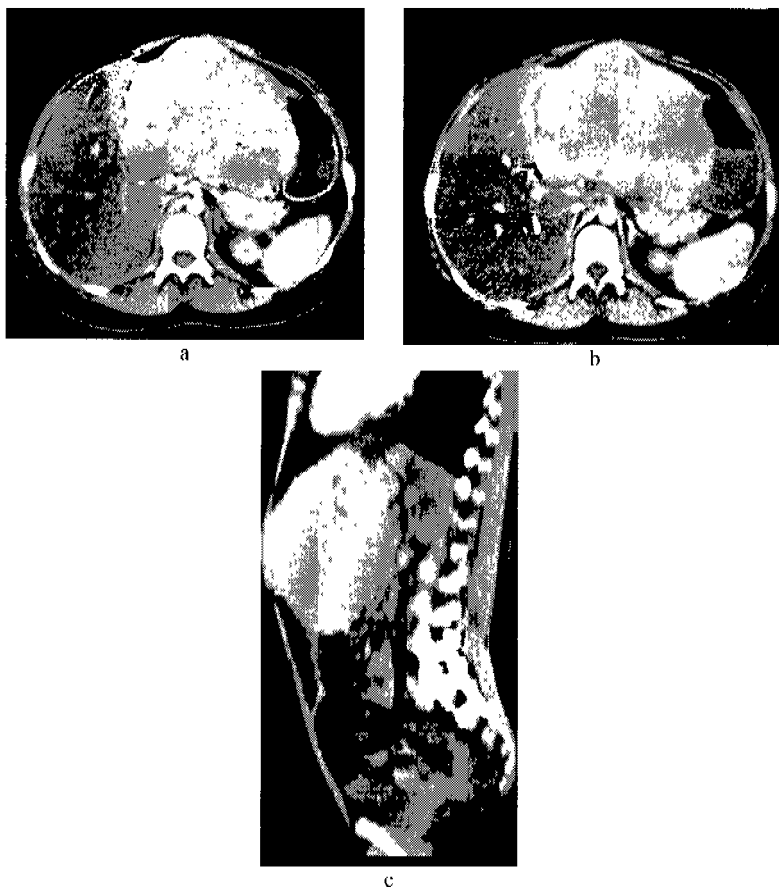


Figura 9. Carcinoma hepatocelular fibrolamelar por Tomografía Axial Computarizada que muestra refuerzo mixto heterogéneo en fase arterial (a, b y c).

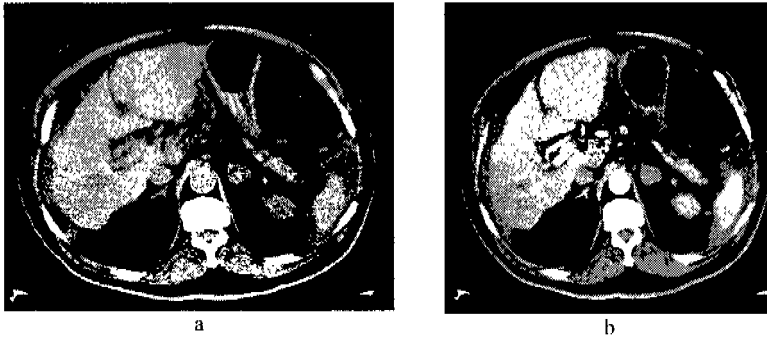


Figura 10. Metástasis suprarrenal por carcinoma hepatocelular. TC simple (a), fase arterial (b)

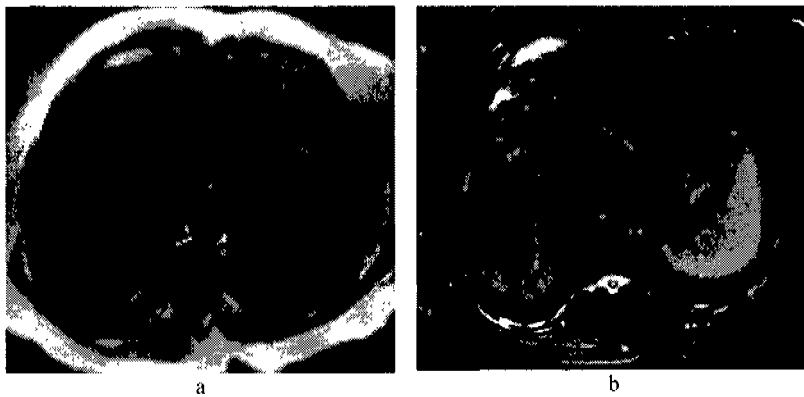


Figura 11. IRM T1 (a), y T2 (b). Mostrando sing ring en carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado.

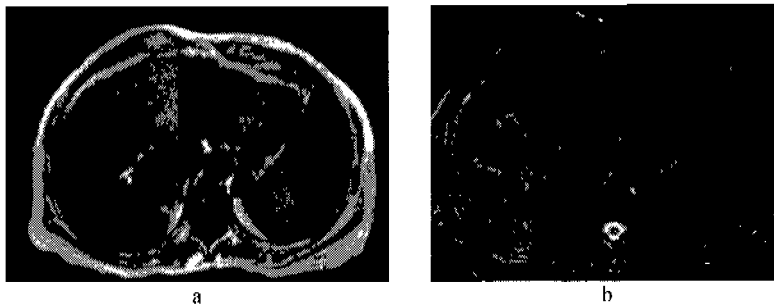


Figura 12. IRM. Carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado infiltrativo difuso con isointensidad en T1 (a) e hiperintensidad en T2 (b).

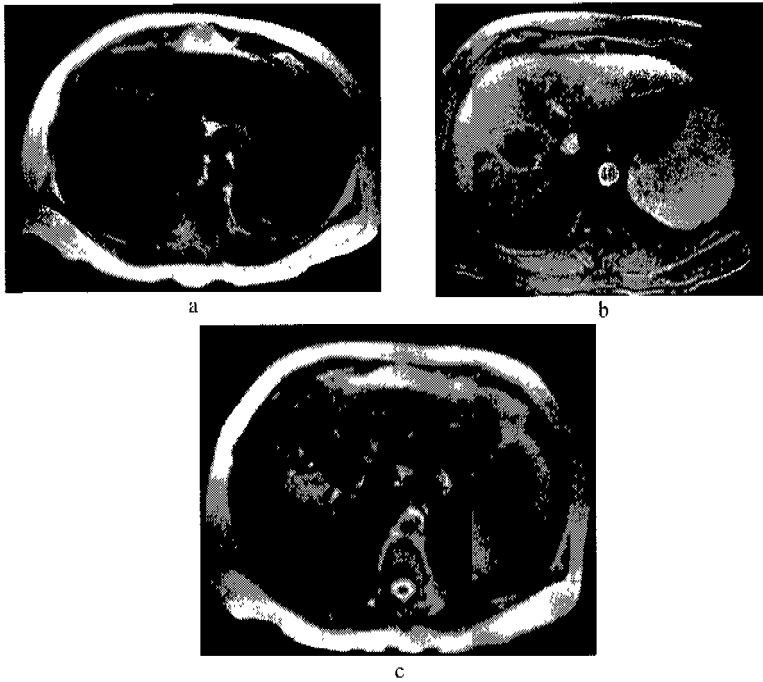


Figura 13. Carcinoma hepatocelular poco diferenciado infiltrante. IRM T1 simple (a), T1 gadolinio (b), T2 simple (c).



Figura 14. Carcinoma hepatocelular. IRM T1 fase arterial (a) y T2 fase arterial que muestra tumor fibrolamellar (b).

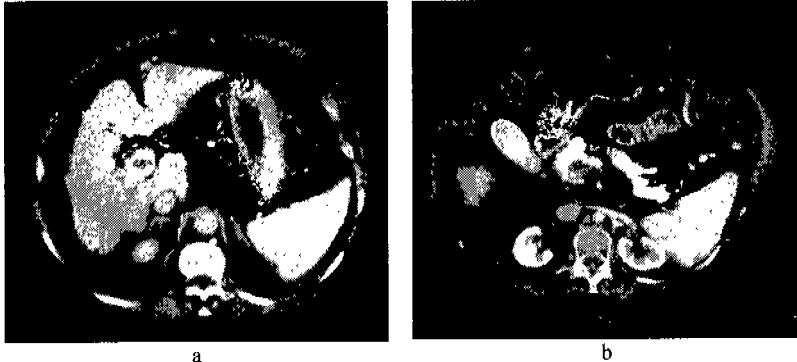


Figura 15. Carcinoma hepatocelular por IRM. Trombosis de vena porta (a) y de vena esplénica (b).



Figura 16. Carcinoma hepatocelular. Metástasis a páncreas

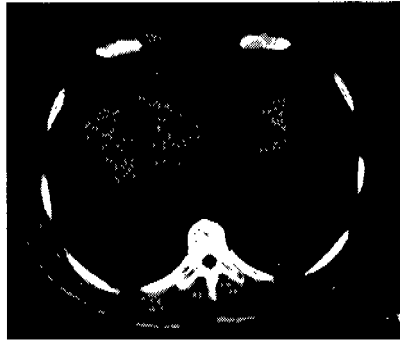


Figura 17. Carcinoma hepatocelular. Calcificación.



Figura 18. Carcinoma hepatocelular. Metástasis a pulmón.



Figura 19. Carcinoma hepatocelular. Implante peritoneal.

XI. DISCUSIÓN

En nuestra población podría considerarse como grupo importante para vigilancia los que están con factores de riesgo y edad mayor de 40 años aunque no existe un estandar de oro para “screening” será importante tener el diagnóstico en mente al momento de dar el seguimiento clínico a los pacientes (1). Adicionalmente ha sido recomendada la búsqueda con mediciones de alfafetoproteína y ultrasonido abdominal repetido a intervalos de seis meses aunque se ha mostrado poca adherencia a esta modalidad de vigilancia (53).

El dato clínico más común en nuestros pacientes fue dolor que concuerda con lo reportado por Manterola en 2000 en una muestra de población chilena (28).

La incidencia creciente de carcinoma hepatocelular en varias regiones alrededor del mundo acopló la evidencia emergente de la eficacia de la detección en los pacientes de alto riesgo con la capacidad de hacer diagnóstico definitivo usando la imagen de alta resolución del hígado con menos dependencia en obtener material tisular (53).

Una vez que existe la sospecha clínica el estudio de imagen se vuelve una herramienta importante para el diagnóstico y estadiaje. La característica del carcinoma hepatocelular durante Tomografía o Resonancia es la presencia de refuerzo arterial seguido de hipointensidad del tumor en la fase venosa portal y tardía con sensibilidad y especificidad de 90 y 95% respectivamente (53), datos que también se presentaron en nuestra serie.

Los criterios utilizados actualmente para el diagnóstico incluyen la elevación de alfafetoproteína mayor de 400 ng/ml que puede ser utilizada en lugar de la citología con aguja fina en pacientes con cirrosis y lesión hepática hipervasculada mayor de 2 cm en al

menos una técnica de imagen (54). Es de notar que en nuestros pacientes fue mayor la presentación con niveles de alfafetoprocina menor de 400 ng/ml (57%) y hubo lesiones menores de 1 cm.

En nuestra institución se presentó la hepatitis C como el mayor factor de riesgo para carcinoma hepatocelular (52%) con una frecuencia que se aproxima a otras regiones donde llega hasta 70% (55) recomendando Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética como herramientas de primera línea y el uso de medio de contraste se vuelve indispensable para la imagen diagnóstica en estos casos particularmente evaluando la fase arterial y la fase tardía de TC (55).

Se ha reportado características clínicas y tumorales que se han correlacionado con la diferenciación histológica (55) y en el presente trabajo presentamos asociación de algunos datos de los pacientes con patrones de imagen.

XII. CONCLUSIONES

1. El carcinoma hepatocelular se presenta en nuestra institución con frecuencia similar a lo descrito en la literatura mundial.
2. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de carcinoma hepatocelular en el seguimiento de los pacientes con factores de riesgo especialmente en pacientes mayores de 40 años independientemente del sexo y en los casos de hepatitis C.
3. Los estudios de Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética son herramientas de primera línea para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular tomando además en consideración el tamaño de la lesión y valores de alfafetoproteína.
4. Existe características clínicas y tumorales que pueden correlacionarse con el patrón de imagen encontrado aunque para ello sería útil realizar un protocolo dirigido específicamente a responder esta pregunta de investigación.

XIII. RECOMENDACIONES

1. Reforzar la vigilancia de los pacientes con factores de riesgo para carcinoma hepatocelular con el fin de aumentar el diagnóstico temprano utilizando para ello los recursos disponibles.
2. Tener en cuenta el riesgo principalmente en los pacientes mayores de 40 años independientemente del sexo y en los portadores del virus de hepatitis C.
3. Profundizar en el estudio de las características de imagen en los casos de carcinoma hepatocelular en estadio inicial con el fin de favorecer la detección temprana.

XIV. ANEXOS

a. FICHA DE COLECTA DE DATOS

HALLAZGOS DE IMAGEN EN CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CORRELACION CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ALFAFETOPROTEÍNA EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
 FICHA DE COLECTA DE DATOS.

#	Registro	Metástasis		Sitio de metástasis								
		Presente	Ausente	Pulmón	Adrenales	Nódulos linfáticos	Hueso	Peritoneo	Páncreas	Colon	Otro	

HALLAZGOS DE IMAGEN EN CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CORRELACION CON CARACTERISTICAS CLINICAS Y ALFAETOPROTEINA EN PACIENTES DEL
 INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
 FICHA DE COLECTA DE DATOS.

#	Registro	CT scan							Diámetros							
		Tipo de lesión en imagen										Localización				
		Masa con nódulo	Masa sin nódulo	Neoplasia infiltrante difusa	Nódulos múltiples	Neoplasia encapsulada	Hepatomegalia	Esplenomegalia	Lóbulo derecho	Lóbulo izquierdo	Ambos	Mayor	Menor	Media		

**HALLAZGOS DE IMAGEN EN CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CORRELACION CON CARACTERISTICAS CLINICAS Y ALFAFETOPROTEINA EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
FICHA DE COLECTA DE DATOS.**

#	Registro	IRM														
		T1					T2					Otros				
		Hipointenso	Isointenso	Hiperintenso	Sign ring	Metastasis grasa	Hipointenso	Isointenso	Hiperintenso	Sign ring	Periférico	Central	Mixto	Sin realce	Hepatomegalia	Esplenomegalia

XV. LISTA DE FIGURAS

		PÁGINA
FIGURA 1	El ciclo de vida del virus de hepatitis B (VIIB) y los mecanismos celulares y moleculares asociados al desarrollo de Carcinoma hepatocelular asociado al VHB	5
FIGURA 2	Frecuencia de edad de pacientes afectados por carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a abril de 2008.	22
FIGURA 3	Patrones de imagen en Tomografía computadorizada de lesiones por carcinoma hepatocelular en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de junio de 2004 a abril de 2008.	25
FIGURA 4	Frecuencia de patrones de IRM T1 asociados a carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de junio de 2004 a abril de 2008.	26
FIGURA 5	Frecuencia de patrones en IRM asociados a carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a abril de 2008.	27
FIGURA 6	TC que muestra múltiples nódulos con refuerzo intenso en fase arterial	28
FIGURA 7	TC que muestra metástasis pulmonares por carcinoma hepatocelular	29
FIGURA 8	TC que muestra nódulo único con comportamiento típico, hipodenso en TC simple y reforzamiento arterial marcado con vaso nutricional e isodensidad en fase portal.	29

XV. LISTA DE FIGURAS (continuación)

	PÁGINA
FIGURA 9 Carcinoma hepatocelular fibrolamelar por Tomografía Axial Computadorizada que muestra refuerzo mixto heterogéneo en fase arterial.	30
FIGURA 10 Metástasis suprarrenal por carcinoma hepatocelular. TC simple, fase arterial.	31
FIGURA 11 IRM T1, y T2. Mostrando sing ring en carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado.	31
FIGURA 12 IRM. Carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado infiltrativo difuso con isointensidad en T1 e hiperintensidad en T2.	31
FIGURA 13 Carcinoma hepatocelular poco diferenciado infiltrante. IRM T1 simple, T1+gadolinio y T2 simple.	32
FIGURA 14 Carcinoma hepatocelular. IRM T1 fase arterial y T2 fase arterial que muestra tumor fibrolamelar.	32
FIGURA 15 Carcinoma hepatocelular por IRM. Trombosis de vena porta y de vena esplénica.	33
FIGURA 16 Carcinoma hepatocelular. Metástasis a páncreas	33
FIGURA 17 Carcinoma hepatocelular. Calcificación.	34
FIGURA 18 Carcinoma hepatocelular. Metástasis a pulmón	34
FIGURA 19 Carcinoma hepatocelular. Implante peritoneal.	34

XVI. LISTA DE TABLAS

		PÁGINA
TABLA 1	Calendario del estudio de investigación	17
TABLA 2	Frecuencia de factores de riesgo para carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.	21
TABLA 3	Frecuencia de características clínicas asociadas a carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.	23
TABLA 4	Distribución de frecuencia de patrones histopatológicos asociados a carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.	23
TABLA 5	Frecuencia de sitios de metástasis a partir de carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.	24
TABLA 6	Distribución de frecuencia de características de imagen en TC asociados a carcinoma hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de junio de 2004 a junio de 2007.	24
TABLA 7	Caracterización de las pérdidas de estudio en pacientes con Carcinoma Hepatocelular en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D. F. de junio de 2004 a junio de 2007.	28

XVII. SIGLAS Y ABREVIATURAS

AFP	ALFAFETOPROTEÍNA
CHC	CARCINOMA HEPATOCELULAR
IC95%	INTERVALO DE CONFIANZA DE 95%
INCMNSZ	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
IRM	IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA
MDCT	TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA MULTICORTE
OR	ODDS RATIO, RAZÓN DE PROBABILIDAD
p	VALOR DE p
T1	TIEMPO DE RELAJACIÓN T1
T2	TIEMPO DE RELAJACIÓN T2
TC	TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA
US	ULTRASONIDO
VHB	VIRUS DE HEPATITIS B
VHC	VIRUS DE HEPATITIS C

XVIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):143-54.
2. Okita K. Clinical aspects of hepatocellular carcinoma in Japan. *Intern Med.* 2006;45(5):229-33.
3. Inoue K, Takayama T, Higaki T, Watanabe Y, Makuuchi M. Clinical significance of early hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10(2 Suppl 1):S16-9.
4. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):513-23.
5. Snowberger N, Chinnakotla S, Lepe RM, Peattie J, Goldstein R, Klintmalm GB, et al. Alpha fetoprotein, ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1187-94.
6. Baron RI, Brancatelli G. Computed tomographic imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S133-43.
7. Levy AD. Malignant liver tumors. *Clin Liver Dis.* 2002;6(1):147-64.
8. Colombo M. Natural history of hepatocellular carcinoma. *Cancer Imaging.* 2005;5(1):85-8. PMID: 1665229.
9. Wands JR. Prevention of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1567-70.
10. Yu SC, Yeung DT, So NM. Imaging features of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol.* 2004;59(2):145-56.
11. Franca AV, Elias Junior J, Lima BL, Martinelli AL, Carrilho FJ. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(11):1689-705.
12. Taouli B, Krinsky GA. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis before liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(11 Suppl 2):S1-7.
13. Saar B, Kellner-Weldon F. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2008;28(2):189-99.

14. Pang RW, Joh JW, Johnson PJ, Monden M, Pawlik TM, Poon RT. Biology of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(4):962-71.
15. D'Ippolito G, Junior LA, Borri M, Filho MG, Hartmann L, Wolosker A, et al. Apresentações incomuns do hepatocarcinoma: ensaio iconográfico. *Radiol Bras*. 2006;39(2):137-43.
16. Low RN. Abdominal MRI advances in the detection of liver tumours and characterisation. *Lancet Oncol*. 2007;8(6):525-35.
17. Bhosale P, Szklaruk J, Silverman PM. Current staging of hepatocellular carcinoma: imaging implications. *Cancer Imaging*. 2006;6:83-94. PMID: 1693764.
18. Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S126-32.
19. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):162-70.
20. Takayama T, Makuuchi M, Kojiro M, Lauwers GY, Adams RB, Wilson SR, et al. Early hepatocellular carcinoma: pathology, imaging, and therapy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(4):972-8.
21. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47(1):97-104.
22. Silverman PM, Szklaruk J. Controversies in imaging of hepatocellular carcinoma: multidetector CT (MDCT). *Cancer Imaging*. 2005;5:178-87. PMID: 1665245.
23. Lim JH, Choi D, Park CK, Lee WJ, Lim HK. Encapsulated hepatocellular carcinoma: CT-pathologic correlations. *Eur Radiol*. 2006;16(10):2326-33.
24. Lim JH, Park CK. Hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis: CT detection in transplant patients. *Abdom Imaging*. 2004;29(2):203-7.
25. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Rossi P, Passariello R. Focal liver lesions in the cirrhotic patient: multislice spiral CT evaluation. *Radiol Med (Torino)*. 2004;107(4):304-14; quiz 15-6.

26. Woodall CF, Scoggins CR, Loehle J, Ravindra KV, McMasters KM, Martin RC. Hepatic imaging characteristics predict overall survival in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2824-30.
27. Argüello P. Hepatocarcinoma. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2004;19(1):65-7.
28. Manterola C, Muñoz S, Araya JC, Calderon C, Barroso MS. [Carcinoma hepatocelular. Description of verified clinical characteristics in a region of Southern Chile]. *Rev Med Chil*. 2000;128(8):887-95.
29. Paride V. Carcinoma hepatocelular. Parte I: Considerações gerais e diagnóstico. *Arq Gastroenterol*. 2000;37(1):58-68.
30. Argüello P, Albis R, Escovar J, Muñoz A, J JG, Rey M, et al. Hepatocarcinoma: patología maligna de mal pronóstico. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2003;18:153-7.
31. Hernandez-Castillo F, Mondragon-Sanchez R, Garduno-Lopez AL, Gomez-Gomez E, Ruiz-Molina JM, Onate-Ocana I.F. [Hepatocellular carcinoma in youth: a comparative analysis with hepatocarcinoma in adults]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2003;68(2):94-9.
32. Yamamoto K, Shiraki K. Hepatobiliary and pancreatic: imaging for hepatocellular cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(8):1349.
33. el-Zayadi AR, Badran HM, Barakat EM, Attia Mel D, Shawky S, Mohamed MK, et al. Hepatocellular carcinoma in Egypt: a single center study over a decade. *World J Gastroenterol*. 2005;11(33):5193-8.
34. Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006;12(8):1175-81.
35. Yao DF, Dong ZZ, Yao M. Specific molecular markers in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6(3):241-7.
36. Shah TU, Semelka RC, Pamuklar F, Firat Z, Gerber RD, Shrestha R, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with small liver nodules on MRI. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):533-40.
37. But DY, Lai CI, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14(11):1652-6.
38. Kim TK, Jang HJ, Wilson SR. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma with differentiation from other pathology. *Clin Liver Dis*. 2005;9(2):253-79.

39. Ito K. Hepatocellular carcinoma: conventional MRI findings including gadolinium-enhanced dynamic imaging. *Eur J Radiol.* 2006;58(2):186-99.
40. Fung KT, Li FT, Raimondo ML, Maudgil D, Mancuso A, Tibballs JM, et al. Systematic review of radiological imaging for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Br J Radiol.* 2004;77(920):633-40.
41. Choi BI. The current status of imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2004;10(2 Suppl 1):S20-5.
42. Maciel AC, Cerski CT, Moreira RK, Resende VL, Zanotelli ML, Matiotti SB. Hepatocellular carcinoma in patients undergoing orthotopic liver transplantation: radiological findings with anatomopathological correlation in Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(1):24-9.
43. Jeong YY, Yim NY, Kang HK. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver with helical CT and MRI: imaging spectrum and pitfalls of cirrhosis-related nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(4):1024-32.
44. Abarca C, Aguilar J, Trujillo G, Mendoza F, Paladines F, Nieto I. Nuevos conceptos sobre hepatocarcinoma. *Oncología.* 2004;14(1-2):32-45.
45. Taouli B, Losada M, Holland A, Krinsky G. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S144-52.
46. Li CS, Chen RC, Lii JM, Chen WT, Shih LS, Zhang TA, et al. Magnetic resonance imaging appearance of well-differentiated hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30(4):597-603.
47. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA. MR imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. *Radiology.* 2008;247(2):311-30.
48. van den Bos IC, Hussain SM, Dwarkasing RS, Hop WC, Zondervan PE, de Man RA, et al. MR imaging of hepatocellular carcinoma: relationship between lesion size and imaging findings, including signal intensity and dynamic enhancement patterns. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26(6):1548-55.
49. Zheng KG, Shen JX, Wang GS, Xu DS. Small hepatocellular carcinoma with peripheral enhancement: pathological correlation with dual phase images by helical CT. *Chin Med J (Engl).* 2007;120(18):1583-6.

50. Vilgrain V. [Multidetector CT and MRI of malignant liver tumors]. *J Radiol.* 2003;84(4 Pt 2):459-70; discussion 71-2.
51. Digumarthy SR, Sahani DV, Saini S. MRI in detection of hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancer Imaging.* 2005;5(1):20-4. PMID: 1665242.
52. Atasoy C, Akyar S. Multidetector CT: contributions in liver imaging. *Eur J Radiol.* 2004;52(1):2-17.
53. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134(6):1752-63.
54. Parikh P, Malhotra H, Jelic S. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 2:ii27-8.
55. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res.* 2008;38(1):37-51.