

Carcinoma hepatocelular

ESTUDIO POR LA IMAGEN

EPIDEMIOLOGÍA *pág. 263*

TRAT. MÉDICO *pág. 278*

TRAT. QUIRÚRGICO *pág. 284*

JULIO MARTÍN
Y JORDI PUIG

Unidad de Diagnóstico de Alta Tecnología (UDIAT). Corporación Sanitaria del Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Estudio por la imagen del carcinoma hepatocelular

Puntos clave

El hígado cirrótico puede albergar en un mismo momento y en un mismo paciente lesiones nodulares de diferente naturaleza: benignas (nódulo de regeneración o nódulo siderótico), premalignas (nódulos displásicos) y malignas (CHC).

Las técnicas de diagnóstico por imagen van dirigidas a detectar hepatocarcinomas del tamaño más pequeño posible en los que se pueda hacer un tratamiento curativo, como resección quirúrgica, trasplante hepático o ablación local del tumor.

Los signos morfológicos mayores del CHC incluyen: presencia de cápsula tumoral, patrón en mosaico, metamorfosis grasa e invasión vascular.

La ecografía es la primera técnica de imagen que debe utilizarse para la detección de lesiones nodulares focales hepáticas en pacientes cirróticos. Sin embargo, una vez detectada una lesión nodular, debe completarse el estudio con una TC o una RM dinámicas con contraste.

El carcinoma hepatocelular (CHC) asienta, en la gran mayoría de las ocasiones, en hígados afectados de cirrosis. Debido a que los pacientes con cirrosis hepática tienen un alta predisposición a desarrollar este tipo de tumor, su diagnóstico precoz es crucial ya que, cuando el tumor es de pequeño tamaño, el tratamiento más efectivo es la resección quirúrgica, trasplante hepático, alcoholización o ablación local del tumor. A pesar de los importantes avances que han experimentado las técnicas de diagnóstico por la imagen en las dos últimas décadas, el diagnóstico de lesiones hepáticas focales en pacientes cirróticos representa todavía un problema clínico muy habitual en las consultas de hepatología.

El hígado cirrótico está compuesto fundamentalmente por fibrosis y un amplio espectro de lesiones nodulares que van desde el nódulo de regeneración benigno, pasando por los nódulos displásicos preneoplásicos, hasta el CHC.

Aunque actualmente se dispone de numerosas técnicas de imagen para el estudio de las lesiones focales del hígado, la RM tiene un mayor potencial diagnóstico y parece ser la técnica más apropiada para la valoración de los nódulos hepáticos en los pacientes con cirrosis. Los recientes avances en los equipos de RM, entre los que se incluye la aparición de las secuencias rápidas y ultrarrápidas, han propiciado una importante mejora en la calidad de las imágenes, lo que permite que en la actualidad se diagnostiquen tumores de muy pequeño tamaño.

Técnicas de imagen en el carcinoma hepatocelular

Uno de los objetivos más importantes de las técnicas de diagnóstico por imagen en los pacientes con cirrosis hepática es la detección precoz del



Figura 1. (a) Ecografía hepática que muestra una lesión nodular hiperecogénica de contornos bien definidos y homogénea correspondiente a un hepatocarcinoma. (b) Ecografía de un hepatocarcinoma con patrón heterogéneo.

CHC. La ecografía hepática juntamente con determinaciones séricas de los niveles de alfa-fetoproteína se utilizan rutinariamente como técnica de cribado en la detección de lesiones nodulares en los pacientes cirróticos. Los signos ecográficos del CHC varían considerablemente dependiendo del estadio y tamaño del tumor¹⁻⁴. La apariencia del CHC varía desde tumores homogéneos en estadios precoces hasta tumoraciones heterogéneas en estadios más avanzados (fig. 1).

Lectura rápida



El CHC es el tumor primario hepático más frecuente. La mayoría asienta en pacientes afectados de cirrosis hepática. Su detección precoz es fundamental para intentar hacer un tratamiento curativo mediante resección quirúrgica, ablación local del tumor o trasplante hepático.

La ecografía, habitualmente cada 6 meses, juntamente con la determinación de los niveles séricos de alfafetoproteína, es la técnica de imagen que se emplea como método de cribado en la detección precoz del CHC.

Cuando la ecografía detecta un nódulo hepático sospechoso de hepatocarcinoma, debe completarse el estudio con una TC dinámica o con una RM dinámica para la confirmación y caracterización del tumor y comprobar si hay otras lesiones.

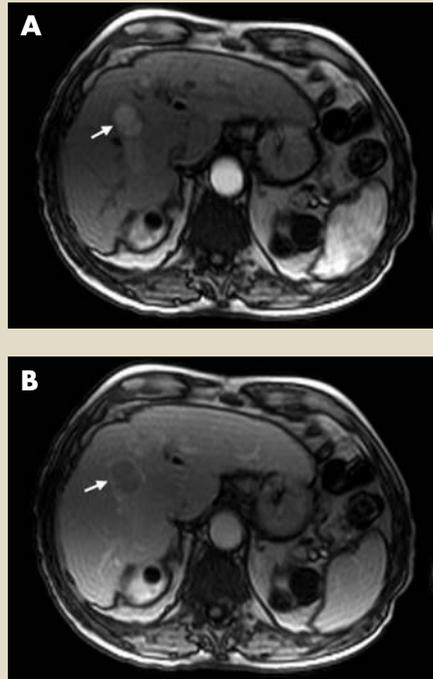


Figura 2. RM. (a) Imagen T1 con contraste (gadolinio) obtenida en fase arterial que muestra una lesión hipercaptante (flecha) que corresponde a un hepatocarcinoma encapsulado. (b) La misma lesión en fase venosa (tardía) en la que es visible la cápsula tumoral (flecha).

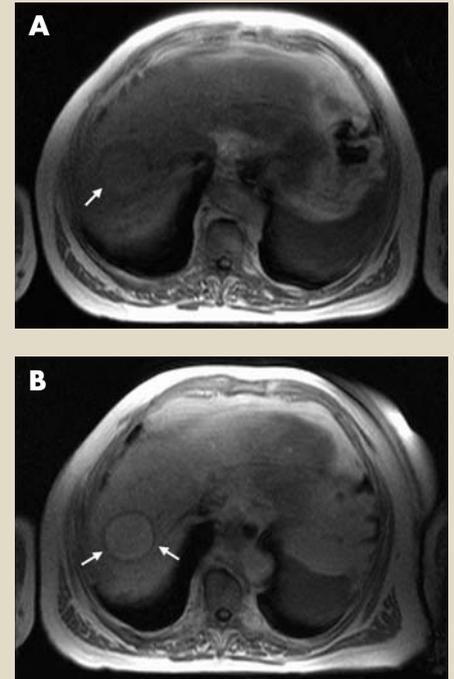


Figura 3. RM. (a) Imagen en T1 sin contraste en la que se aprecia una lesión nodular con poca definición (flecha) correspondiente a un hepatocarcinoma. (b) Después de administración de manganeso, se observa con nitidez la cápsula tumoral (flechas).

Más del 50% de los CHC inferiores a 3 cm son hipocogénicos. Sin embargo, también pueden ser hipercogénicos haciendo muy difícil su diferenciación con otras lesiones como los hemangiomas (fig. 1). El halo periférico hipocogénico que rodea al tumor puede verse con mucha definición en la ecografía. Corresponde a la cápsula fibrosa, signo morfológico que se ha descrito como típico de CHC.

Sin embargo, y a pesar de que la ecografía presenta una alta sensibilidad en la detección de lesiones focales hepáticas, esta sensibilidad disminuye drásticamente en pacientes con cirrosis avanzada⁵. Por otra parte, aunque la ecografía presenta una alta sensibilidad en la detección de lesiones, en muchas ocasiones no puede discriminar entre lesiones benignas y malignas. Por este motivo, cuando la ecografía detecta una lesión nodular focal, es recomendable realizar una segunda prueba de imagen ya sea una TC o una RM. La TC helicoidal dinámica y la RM dinámica tras administración de gadolinio son frecuentemente utilizadas. Aunque ambas técnicas han evolucionado considerablemente en las dos últimas décadas, la RM se considera superior para el

diagnóstico de las lesiones focales hepáticas especialmente en pacientes con cirrosis hepática⁶.

La visualización del CHC en TC y RM ha sido extensamente descrita⁷⁻¹¹. Los signos típicos incluyen la presencia de la cápsula tumoral, patrón en mosaico, depósito de grasa intratumoral e invasión portal.

La cápsula fibrosa se considera un signo morfológico mayor del CHC. Es una zona fibrosa que rodea al tumor y está formada por la condensación y colagenización de fibras de reticulina que aparecen después de la desaparición de los hepatocitos debido a la compresión experimentada por el crecimiento tumoral¹². La cápsula se observa habitualmente en los CHC que crecen expansivamente y en los que el tejido hepático peritumoral es comprimido. La infiltración a través de la cápsula es ausente o mínima en estos tumores, por lo que en estos casos se favorece una completa curación después de la resección quirúrgica o alcoholización¹³. En la RM, la cápsula del CHC aparece habitualmente como hipointensa en las imágenes en T1 y T2 sin contraste, mientras que es notablemente hiperintensa en las imágenes

Lectura rápida



Las características morfológicas más importantes del hepatocarcinoma son la presencia de cápsula, el patrón en mosaico, la degeneración grasa y la invasión vascular portal.

La cápsula del hepatocarcinoma es una zona fibrosa que rodea al tumor y está formada por la condensación y colagenización de fibras de reticulina que aparecen después de la desaparición de los hepatocitos debido a la compresión experimentada por el crecimiento. Es notablemente hiperintensa en las imágenes tardías poscontraste tanto en la TC como en la RM.

El patrón en mosaico del hepatocarcinoma se explica por la unión de distintos tipos de clones celulares que proporcionarían un aspecto heterogéneo del tumor. Los septos intratumorales serían los límites o las cápsulas de cada clon celular.

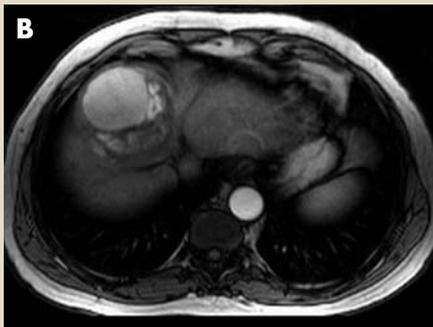
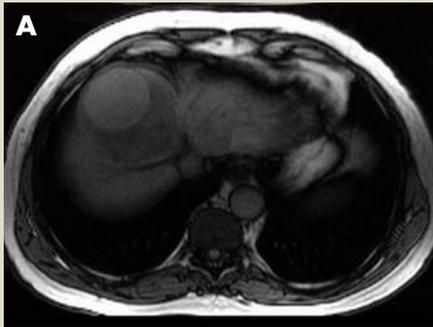


Figura 4. RM de hepatocarcinoma con patrón en mosaico. (a) Imagen T1 sin contraste que muestra una gran masa encapsulada con un nódulo redondeado intratumoral de diferente señal. (b) La imagen en fase arterial después de administración de contraste muestra una intensa captación del nódulo intratumoral y una captación heterogénea del resto de la tumoración.

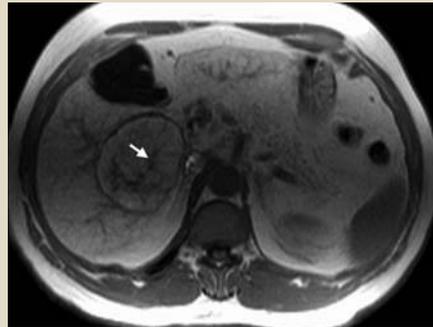


Figura 5. RM de hepatocarcinoma con septos. Imagen obtenida tras administración de manganeso que muestra una gran tumoración encapsulada y septaciones intratumorales (flecha).

CHC^{15,16}. (figs. 4 y 5). Estos dos signos morfológicos se pueden visualizar bien con RM, especialmente después de la administración de contraste. La formación de los septos intratumorales ocurre cuando más de dos CHC encapsulados, que han traspasado la cápsula e invadido más allá de ésta, se juntan convirtiendo de este modo la cápsula en un septo fibroso^{17,18}. También se piensa que dos diferentes tipos de clones celulares generan, al juntarse, un septo en el límite de ellos y son los responsables del patrón en mosaico que muestran algunos CHC.

Otra característica muy peculiar del CHC es la metamorfosis grasa. El depósito de grasa en los nódulos hepáticos de los pacientes con cirrosis es considerado como un marcador de transformación maligna de un nódulo displásico hacia un CHC¹⁹. En un trabajo de Eguchi et al²⁰, en el que se estudiaron 51 nódulos hepáticos, los cinco casos de hiperplasia adenomatosa con pequeños focos de cáncer y tres de los cuatro casos de hiperplasia adenomatosa atípica mostraban un marcado depósito de grasa; sin embargo, ninguno de los 30 casos de macronódulos de regeneración mostraban un marcado depósito de grasa. Estos datos apoyan el hecho de que la detección de grasa en un nódulo hepático, cuando éste asienta en un hígado cirrótico, es indicativo o bien de malignidad o bien de una tendencia hacia la malignidad de dicho nódulo.

Aunque el depósito de grasa en el CHC no es un hallazgo infrecuente en los estudios histológicos, su detección mediante pruebas de imagen puede ser muy difícil sobretodo cuando el componente de grasa está en pequeñas proporciones^{9,21-23}. La detección de pequeñas cantidades de grasa en un nódulo puede ser confir-

T1 tardías después de la administración de contraste extracelular (fig. 2). Mientras que una captación tumoral en la fase arterial después de administración de gadolinio está directamente relacionada con la vascularización tumoral, la captación en fases tardías de la cápsula se relaciona con la difusión lenta del contraste en el espacio extracelular de la cápsula. Por este motivo, la RM utilizada juntamente con contraste extracelular es un método de imagen excelente para la demostración de la cápsula¹⁴. La cápsula del CHC también puede visualizarse con exquisito detalle como un anillo hipointenso en las imágenes T1 obtenidas tras la administración de *mangafodipir trisodium* o Mn-DPDP. Este agente es un contraste selectivo del hepatocito que se acumula en el hepatocito normal y en los CHC bien diferenciados dejando la cápsula como una banda hipointensa debido a la ausencia de hepatocitos en la misma (fig. 3).

El patrón en mosaico y los septos fibrosos han sido descritos como característicos del

Lectura rápida



Cuando el hepatocarcinoma es de pequeño tamaño, las características señaladas anteriormente suelen faltar, y el único signo detectable es la localización de una lesión hipercaptante en la fase arterial bien con TC bien con RM.

La presencia de una lesión nodular hipervascular en un paciente con cirrosis hepática es altamente sospechosa de un hepatocarcinoma.

El depósito de grasa en los nódulos hepáticos de los pacientes con cirrosis es considerado como un marcador de transformación maligna de un nódulo displásico hacia un CHC. Pequeñas proporciones de contenido de grasa pueden ser fácilmente detectadas mediante la técnica de desplazamiento químico con RM.

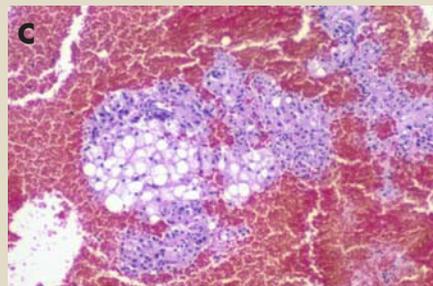
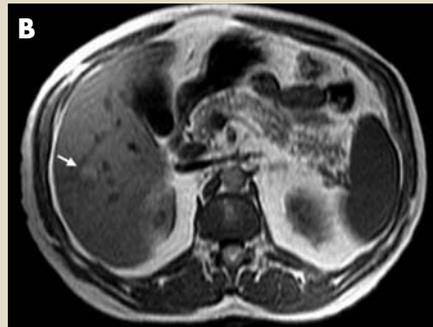


Figura 6. Hepatocarcinoma con depósito de grasa visualizado mediante técnica de desplazamiento químico en RM. (a) Imagen obtenida en fase opuesta que muestra un pequeño nódulo hipointenso (flecha). (b) Imagen obtenida en fase que muestra dicho nódulo hiperintenso (flecha). El cambio de señal entre la imagen en fase opuesta y la imagen en fase indica presencia de grasa en el interior del nódulo. (c) Imagen histológica que muestra un marcado depósito de grasa.

mado mediante RM utilizando una técnica especial denominada “de desplazamiento químico”²⁴ (fig. 6).

Los signos morfológicos conocidos como signos mayores del CHC antes descritos pueden estar ausentes cuando el tumor es de pequeño tamaño. En estas circunstancias, la hipervascularización del tumor puede ser el único signo que permita sospechar el diagnóstico de CHC²⁵ (fig. 7). Esto se debe a que la mayoría

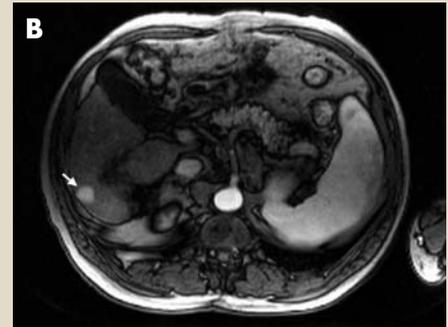
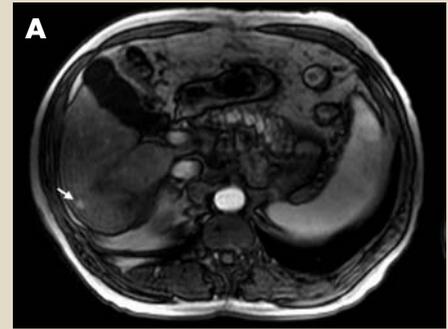


Figura 7. Pequeño hepatocarcinoma hipervascular. (a) Inicialmente se observa una imagen puntiforme hipervascular que no se pudo puncionar debido a su pequeño tamaño (flecha). (b) Un año después, el nódulo creció considerablemente confirmándose el diagnóstico de hepatocarcinoma.

de los hepatocarcinomas son lesiones hipervasculares directamente irrigados por la arteria hepática y que la neoangiogénesis tumoral aumenta a medida que el tumor maligniza. De esta forma se sabe que las arterias no pareadas (arterias que no van acompañadas por conducto biliar) y la capilarización sinusoidal no se dan con frecuencia en los nódulos de regeneración, es significativamente mayor en los nódulos displásicos de bajo y alto grado y mucho más frecuente en el CHC²⁶.

Por tanto, aunque algunas lesiones benignas hipervasculares –como pueden ser pequeñas hiperplasias nodulares focales o hemangiomas– que ocasionalmente pueden ser encontradas en pacientes cirróticos, la detección de un nódulo hipervascular en un paciente cirrótico es altamente sugestivo de hepatocarcinoma²⁵.

En resumen, actualmente las técnicas de imagen utilizadas en el diagnóstico del CHC permiten la detección de este tumor en estadios precoces, lo cual favorece la planificación de un tratamiento curativo del mismo.



Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Sep JC, Cheu DS, Sung JL, Chuang CN, Yang PM, Lin JT, et al. Hepatocellular carcinoma: Ultrasound evaluation in the early stage. *Radiology* 1985;155:463-7.
2. Tanaka S, Kitamura T, Imaoka S, Sasaki Y, Taniguchi H, Ishiguro S. Hepatocellular carcinoma: Sonographic and histologic correlation. *AMJ Am J Roentgenol* 1983;140:701-7.
3. Ros PR, Murphy BJ, Buck JL, Olmedilla G, Goodman Z. Encapsulated hepatocellular carcinoma: Radiologic findings and pathologic correlation. *Gastrointest Radiol* 1990;15:233-7.
4. Lencioni R, Menu Y. Ultrasound and Doppler ultrasound of hepatocellular carcinoma. En: Bartolozzi C, Lencioni R, editors. *Liver Malignancies. Diagnostic and Interventional Radiology*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1990; p. 47-70.
5. Dodd GD, Miller WJ, Baron RL, Skolnick ML, Campbell WL. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: Value of sonography as a screening technique. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:727-33.
6. Yamashita Y, Mitsuzaki K, Yi T, Ogata I, Nishiharu T, Urata J, et al. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage. Prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of whole liver. *Radiology* 1996;200:79-84.
7. Winter TC, Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, Wakao F, Koga H, et al. Early advanced hepatocellular carcinoma: Evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology* 1994;192:379-87.
8. Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: Correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1992;183:819-25.
9. Ebara M, Ohto M, Watanabe Y, Kimura K, Saisho H, Tsuchiya Y, et al. Diagnosis of small hepatocellular carcinoma: Correlation of MR imaging and tumor histologic studies. *Radiology* 1986;159:371-7.
10. ● Valls C, Andía E, Roca Y, Cos M, Figueras J. CT in Hepatic Cirrhosis and Chronic Hepatitis. *Seminars in US, CT and MRI* 2002;23:37-61.
11. Martín J, Puig J, Darnell A, Donoso L. Magnetic Resonance of focal liver lesions in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Seminars in US, CT and MRI* 2002;23:62-78.
12. Okuda K, Musha H, Nakajima Y, et al. Clinicopathologic features of encapsulated hepatocellular carcinoma: radiologic findings and pathologic correlation. *Gastrointest Radiol* 1990;15:233-7.
13. Tanaka N, Okamoto E, Toyosaka A, Fujiwara S. Pathological evaluation of hepatic dearterialization in encapsulated hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 1985;29:256-60.
14. Grazioli L, Olivetti L, Fugazzola C, Benetti A, Stanga C, Dettori E, et al. The pseudocapsule in hepatocellular carcinoma: Correlation between dynamic MR imaging and pathology. *Eur Radiol* 1999;9:62-7.
15. Lalonde L, Van Beers B, Jamart J, Pringot J. Capsule and mosaic pattern of hepatocellular carcinoma: Correlation between CT and MR imaging. *Gastrointest Radiol* 1992;17: 241-4.
16. Honda H, Onitsuka H, Murakami J, Kaneko K, Murayama S, Adachi E. Characteristic findings of hepatocellular carcinoma: An evaluation with comparative study of US, CT and MRI. *Gastrointest Radiol* 1992;17:245-9.
17. Okabe M. Patho-morphological studies on hepatocellular carcinoma: a study on a mechanism of capsule formation of tumor nodule. *Acta Hepatol Jpn* 1979;20:144-56.
18. Nakashima O. Pathomorphological study on early hepatocellular carcinoma: A study of capsule and septum formation. *Acta Hepatol Jpn* 1989;30:28-34.
19. ● Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: A prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216-22.
20. Eguchi A, Nakashima O, Okudaira S, Sugihara S, Kojiro M. Adenomatous hyperplasia in the vicinity of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;15:843-8.
21. Honda H, Ochiai K, Adachi E, Yasumori K, Hayashi T, Kawashima A, et al. Hepatocellular carcinoma: Correlation of CT, angiographic, and histopathologic findings. *Radiology* 1993;189:857-62.
22. Yoshikawa J, Matsui O, Takashima T, Ida M, Takanaka T, Kawamura I, et al. Fatty metamorphosis in hepatocellular carcinoma: radiologic features in 10 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:717-20.
23. ● Frenny PC, Baron RL, Teeffey SA. Hepatocellular carcinoma: Reduced frequency of typical findings with dynamic contrast-enhanced CT in non-Asian population. *Radiology* 1992;182:143-8.
24. Martín J, Sentís M, Zidan A, Donoso L, Puig J, Falco J, et al. Fatty metamorphosis of hepatocellular carcinoma: detection with chemical-shift gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1995;195:125-30.
25. ●● Lee HM, Lu DS, Krasny RM, Busuttill R, Kadell B, Lucas J. Hepatic lesion characterization in cirrhosis: significance of arterial hypervascularity on dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:125-30.
26. Park YN, Yang C-P, Fernández GJ, Cubukcu O, Thung SN, Theise ND. Neovascularity and sinusoidal «capillarization» in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol* 1998;22:656-62.

Bibliografía recomendada

Valls C, Andía E, Roca Y, Cos M, Figueras J. CT in Hepatic Cirrhosis and Chronic Hepatitis. *Seminars in US, CT and MRI* 2002;23:37-61.

Este artículo es una revisión monográfica de la utilidad de la TC en los pacientes con cirrosis hepática. En él se describen la anatomía vascular normal hepática, algunas alteraciones vasculares no tumorales, las características del CHC y otros tumores que pueden estar presentes en los pacientes con cirrosis hepática.

Martín J, Puig J, Darnell A, Donoso L. Magnetic Resonance of focal liver lesions in hepatic cirrhosis and chronic hepatitis. *Seminars in US, CT and MRI* 2002;23:62-78.

Este artículo es una revisión monográfica de la utilidad de la RM en el estudio del nódulo hepático en pacientes cirróticos. En él se hace una descripción de las características y diagnóstico diferencial de los diferentes nódulos que pueden asentar en pacientes cirróticos. Se describen las características típicas del hepatocarcinoma.

Lee HM, Lu DS, Krasny RM, Busuttill R, Kadell B, Lucas J. Hepatic lesion characterization in cirrhosis: Significance of arterial hypervascularity on dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:125-30.

En este artículo se destaca la importancia de la detección de nódulos hepáticos hipervasculares en pacientes con cirrosis y se concluye que, ante cualquier nódulo hipervascular en un paciente cirrótico, el diagnóstico de carcinoma hepatocelular es el más probable.