

**Hallazgos descriptores de invasión microvascular del carcinoma
hepatocelular en resonancia magnética con medio de contraste hepatocito-
específico**

Investigadores principales

Daniel Upegui Jiménez
Médico Radiólogo especialista en Imagen Abdominal
Clínica Universitaria Colombia

David Fortunato Juan Sierra
Javier Alejandro Burbano Rodríguez
Residentes de Radiología e Imágenes Diagnósticas

Coinvestigador

Luis Eduardo Barrera Herrera
Médico Patólogo
Clínica Universitaria Colombia

Asesor metodológico

Johana Benavides Cruz
MSc Epidemiología Clínica
Fundación Universitaria Sanitas

Grupo de investigación Imágenes Diagnósticas Sanitas
Línea de Investigación: Abdomen

Grupo de investigación INPAC

Bogotá, octubre 2022

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

La Fundación Universitaria Sanitas no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo.

Contenido

1. Resumen del proyecto.....	6
2. Planteamiento del problema	7
a. Pregunta de investigación.....	7
3. Justificación.....	8
4. Marco teórico.....	9
5. Estado del arte.....	12
6. Objetivos.....	15
a. Objetivo general.....	15
b. Objetivos específicos.....	15
7. Metodología.....	16
a. Diseño.....	16
b. Ubicación espacio-temporal	16
c. Población y muestra.....	16
i. Población blanco	16
ii. Población de estudio.....	16
• Criterios de inclusión.....	16
• Criterios de exclusión.....	16
iii. Tamaño de la muestra.....	17
iv. Muestreo.....	17
d. Materiales.....	17
i. Matriz de variables.....	17
ii. Fuentes de Información.....	19
iii. Sistematización de la información	19

iv.	Estandarización de mediciones	20
v.	Control de calidad de la información	21
vi.	Plan de Análisis	21
vii.	Control de sesgos	21
8.	Consideraciones éticas	22
9.	Productos esperados	23
10.	Cronograma de actividades.....	24
11.	Presupuesto.....	25
12.	Propiedad intelectual	25
13.	Resultados	26
14.	Discusión	29
15.	Conclusiones	30
16.	Referencias Bibliográficas	31

Contenido tablas

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes	26
Tabla 2. Características en resonancia magnética con medio de contraste hepatocitoespecífico	27

Contenido imágenes

Imagen 1. Paciente con diagnóstico de carcinoma hepatocelular con invasión microvascular, secuencias contrastadas	28
Imagen 2. Paciente con diagnóstico de carcinoma hepatocelular con invasión microvascular, secuencias de difusión, T2 y fase hepatobiliar.	28

1. Resumen del proyecto

Introducción: El carcinoma hepatocelular es la malignidad hepática primaria más frecuente en pacientes adultos, dentro de los factores mal pronósticos se encuentra la invasión microvascular, la cual se relaciona con el riesgo de recurrencia tumoral. Hoy en día la invasión microvascular puede ser diagnosticada con certeza a través del examen histológico de los tejidos que se obtienen mediante una resección quirúrgica, sin embargo, conocer la presencia de esta característica previo a realizar un procedimiento quirúrgico cambiaría la conducta y las alternativas de manejo para los pacientes.

Objetivo: Describir las características del carcinoma hepatocelular con invasión microvascular en resonancia magnética con medio de contraste hepatocitoespecífico.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo aprobado por el comité de ética de la institución en el cual se seleccionaron los pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma hepatocelular con y sin invasión microvascular a quienes se les había realizado resonancia magnética con medio de contraste hepatocitoespecífico en la Clínica Universitaria Colombia entre el 2014 y 2020. Se evaluaron las características clínicas, imagenológicas y la presencia histológica de invasión microvascular.

Resultados: Se detectaron 13 casos que cumplían con los criterios de inclusión. Según el resultado histológico, 12 resultaron negativos para invasión microvascular y 1 positivo para invasión microvascular, el cual se destacó por un mayor tamaño de la lesión focal dominante, cápsula incompleta, márgenes multilobulados y multifocalidad en el parénquima hepático. No se documentó la presencia de hipointensidad peritumoral.

Conclusiones: El caso de carcinoma hepatocelular con invasión microvascular presentó mayor tamaño y mayor compromiso multifocal del parénquima hepático respecto a los demás casos de carcinoma hepatocelular, además se encontró cápsula incompleta y márgenes multilobulados. Se requieren futuras investigaciones para determinar el comportamiento predictivo de los hallazgos imagenológicos en esta patología.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular; Invasión microvascular; Imagen por resonancia magnética; Medio de contraste hepatocito específico; Gd-EOB-DTPA; Primovist®.

2. Planteamiento del problema

El carcinoma hepatocelular es la malignidad hepática primaria más frecuente del hígado en pacientes adultos y la causa más común de muerte en pacientes con cirrosis (1). El carcinoma hepatocelular es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, más de 500,000 pacientes son detectados anualmente y se espera que esto siga aumentando en los próximos años (1,2).

El tratamiento del carcinoma hepatocelular continúa avanzando, la resección y el trasplante hepático son tratamientos posiblemente curativos en grupos selectivos de pacientes. No obstante, la recurrencia tumoral ronda el 70% posterior a una resección curativa y alrededor del 30% después de un trasplante hepático a 5 años (3–5). Según Globocan en Colombia para el año 2018 se identificaron 2279 casos nuevos de cáncer hepático y un total de 2216 muertes, siendo este la sexta causa de muerte por cáncer en nuestro país (6).

La invasión microvascular es reconocida como uno de los factores de riesgo de mal pronóstico y recurrencia tumoral; adicionalmente, la presencia de invasión microvascular indica la necesidad de ampliar la resección y de terapia neoadyuvante con intención curativa. Actualmente la invasión microvascular únicamente puede ser diagnosticada con certeza mediante el examen histopatológico de los tejidos (3,5), ya que no existe un método diagnóstico no invasivo que permita concluir este diagnóstico de manera prequirúrgica. Por tanto, hallar una ayuda diagnóstica que nos permita caracterizar los carcinomas hepatocelulares con invasión microvascular previo a la cirugía beneficiaría al paciente y a todos los involucrados con el enfoque de su manejo. El análisis que provee la resonancia magnética podría permitir caracterizar este tipo de lesiones y llegar a un diagnóstico más temprano.

a. Pregunta de investigación

P: Pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular confirmado por patología que fueron atendidos en la Clínicas colsanitas y hospital Mederi.

I: Resonancia magnética con medio de hepatocitoespecífico (Gd-EOB-DTPA) previo al manejo quirúrgico.

C: No aplica.

O: Hallazgos radiológicos en resonancia magnética de carcinoma hepatocelular con invasión microvascular.

¿Cuáles son los hallazgos radiológicos en imágenes por resonancia magnética con medio de contraste hepatocitoespecífico de invasión microvascular del carcinoma hepatocelular?

3. Justificación

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la malignidad hepática primaria más frecuente en adultos y la causa más común de muerte en pacientes con cirrosis¹. A nivel mundial, el CHC es la tercera causa de muerte por cáncer y más de 500.000 pacientes son detectados anualmente, se espera que esta cifra siga aumentando en los próximos años^{1,2}.

Para el año 2020, Globocan reportó a nivel mundial una incidencia de 9.5 casos/100.000 habitantes y una mortalidad de 8.7 casos/100.000 habitantes; en la región de Latinoamérica y el caribe, se identificaron 39.495 casos nuevos y 37.566 muertes, posicionándose como la sexta causa más frecuente de muerte por cáncer en la región³, con una incidencia de 4,8 casos/100.000 habitantes y una mortalidad de 4,6 casos/100.000 habitantes, siendo el carcinoma hepatocelular como su mayor representante^{1,2,4}.

Los tratamientos de elección son la resección y el trasplante hepático con resultados potencialmente curativos en grupos selectos de pacientes². No obstante, la recurrencia tumoral ronda el 70% posterior a una resección curativa y alrededor del 30% después de un trasplante hepático a 5 años^{3,5,6}. La invasión microvascular es un factor de riesgo para recurrencia tumoral y es indicación para el uso de terapia neoadyuvante^{6,7}. Adicionalmente estos pacientes tienen disminución en la sobrevida en contraste con los pacientes sin invasión microvascular^{6,7}. Actualmente la invasión microvascular únicamente puede ser diagnosticada con certeza mediante el examen histopatológico de los tejidos^{4,6,7}. El propósito de este estudio fue describir las características en imágenes por resonancia magnética con medio de contraste hepatocitoespecífico del carcinoma hepatocelular con y sin invasión microvascular en una serie de 13 casos.

4. Marco teórico

El carcinoma hepatocelular es el cáncer primario maligno del hígado más frecuente, se reconocen tres asociaciones etiológicas principales, que son: la infección por hepatitis B, hepatitis C y el alcoholismo. En la gran mayoría de los casos, se desarrolla a partir de nódulos displásicos microcíticos de alto grado en hígado un cirrótico (7). Adicionalmente a los factores de riesgo anteriormente descritos, la diabetes y el tabaco son reconocidos como factores de riesgo independientes para el desarrollo de esta entidad (2).

El origen del carcinoma hepatocelular se encuentra estrechamente relacionado con la enfermedad hepática crónica especialmente la cirrosis. La cirrosis hepática se define como un proceso difuso caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura hepática en nódulos estructuralmente anormales. Sus tres características principales son: Septos fibrosos, nódulos parenquimatosos y disrupción de toda la arquitectura hepática; en el hígado cirrótico el carcinoma hepatocelular parece que puede surgir de los hepatocitos maduros o de las células progenitoras, sin embargo, esto sigue siendo un tema de intenso debate; una vez se ha establecido la cirrosis el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular se relaciona de forma directa con el deterioro de la función hepática (7).

La vigilancia y el diagnóstico generalmente se realizan a través de métodos de imágenes no invasivos que incluyen el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética, sin embargo, no es posible establecer bajo ninguno de estos métodos el diagnóstico de carcinoma hepatocelular en nódulos menores a 1 cm (9); cuando los nódulos son mayores a 1 cm es posible establecer el diagnóstico definitivo si estos demuestran un patrón imagenológico característico (2,9). Este patrón está definido por hiperrealce en fase arterial con lavado en la fase venosa tanto en resonancia magnética como en tomografía (2,9). Para la clasificación imagenológica se puede usar el LI-RADS, un sistema propuesto por el Colegio Americano de Radiología el cual busca estandarizar la adquisición, interpretación, reporte y recolección de datos de imágenes del hígado. El cual estratifica las lesiones en 5 categorías principales que van desde definitivamente benignas (LR1) hasta definitivamente carcinoma hepatocelular (LR5) (9).

El carcinoma hepatocelular se estadifica de acuerdo con los criterios de Barcelona, esta clasificación tiene presente factores como el tamaño, el número de nódulos, función hepática y grado de funcionalidad del paciente ECOG; en

base a estos criterios se clasifica a los pacientes en estadios que van desde 0 (Muy temprano) hasta D (Terminal) (7), explicados a continuación.

- Etapa 0: Etapa muy precoz, comprendida por 1 nódulo de 2 cm o menos, clasificación Child-Pugh A y asintomáticos.
- Etapa A: Etapa precoz, comprendida por 1 hasta 3 nódulos de 3 cm o menos, clasificación Child-Pugh A-B y asintomáticos.
- Etapa B: Etapa intermedia, comprendida por lesiones grandes únicas o múltiples sin invasión vascular ni metástasis extrahepáticas que no sean candidatos a cirugía o trasplante hepático, asintomáticos, clasificación Child-Pugh A-B.
- Etapa C: etapa avanzada, comprendida por pacientes con clasificación Child-Pugh A-B y con síntomas leves con capacidad para el autocuidado, pero no para trabajar, invasión vascular (portal) o metástasis extrahepáticas.
- Etapa D: etapa terminal, con capacidad limitada para el autocuidado, en cama o sentado más del 50% del tiempo o paciente postrado y dependiente, muy sintomáticos, Child-Pugh C (12).

En adición para establecer la conducta de tratamiento del carcinoma hepatocelular se utilizan los criterios de Milán; los cuales buscan establecer los pacientes que pueden ir a resección quirúrgica con intención curativa, se tienen en cuenta las siguientes características:

- Tumor sin evidencia de invasión macrovascular o metástasis extrahepática y uno de los siguientes dos:
 1. Tumor solitario menor de 5 cm.
 2. 3 o menos tumores con diámetro mayor no superior a 3 cm.

Sumado a los criterios de Milán la Invasión microvascular podría ayudar en definir la conducta de tratamiento, sin embargo, al día de hoy, es un hallazgo histopatológico por lo que requiere una muestra del tejido y se define como la presencia de tumor en el espacio vascular, el cual se encuentra circundado por endotelio (3).

A través de los hallazgos de resonancia magnética se busca explorar la posibilidad de predecir la invasión microvascular para esto se utilizarán, secuencias dinámicas de ecogradiante las cuales se realizan en diferentes tiempos posterior a la administración del medio de contraste endovenoso con la intención de observar

el comportamiento de la vascularización en las diferentes fases para poder evidenciar y caracterizar las lesiones presentes en el hígado. Se realizan de la siguiente forma:

- Fase simple.
- Fase arterial tardía: A los 25 s.
- Fase portal: Entre los 45 y 75 s.
- Fase tardía: Entre los 2 y 10 min.

Adicionalmente el uso Gd-EOB-DTPA como medio de contraste hepatocito-específico, el cual permite un estudio multifase y por su excreción hepatobiliar permite la adquisición de una fase hepatobiliar tardía, debido a la presencia de ciertos transportadores de membrana en los hepatocitos sanos los cuales realzan con el medio de contraste, el tiempo de adquisición de la fase hepatobiliar depende de la molécula para el Primovist® (Gd-EOB-DTPA) se encuentra entre los 20 y 40 minutos (8).

Hoy en día en base al estadio y a los criterios de Milán se establece el tratamiento. Los tratamientos que han demostrado mejora en la sobrevida de los pacientes son la resección quirúrgica, trasplante, ablación, quimio-embolización transarterial y los inhibidores de la tirosin-kinasa (7).

5. Estado del arte

Utilizando los términos MeSH “Hepatocellular carcinoma” o “Adult Liver Cancer” o “Liver Cell Carcinoma” o “Hepatoma” asociado a “Microvascular invasion” y “Gd-EOB-DTPA” o “Eovist” o “Primovist”, se realizó una búsqueda de la literatura en Pubmed, Ovid y Medline, obteniendo como resultado 18, 6 y 17 artículos, respectivamente. Con la revisión de títulos, resúmenes y duplicados se recuperaron finalmente 3 publicaciones de estudios al respecto.

Lee, S., et al., realizaron un estudio retrospectivo de 197 pacientes con resección hepática por carcinoma hepatocelular entre enero de 2011 y diciembre de 2012, de los cuales se determinó por histopatología que 63 pacientes tenían invasión microvascular. Se compararon los pacientes con invasión microvascular y aquellos sin invasión microvascular, encontrando que no hubo diferencias de las características en la resonancia magnética por edad, sexo, tejido hepático de fondo ni origen de la enfermedad hepática, sin embargo, estos resultados no tuvieron significancia estadística por un valor de P mayor a 0.05. En los pacientes con invasión microvascular hubo niveles más altos de alfa-feto proteína y PIVKA-II con valores estadísticamente significativos por un valor de P de 0.004. Aquellos pacientes con invasión microvascular tuvieron mayor invasión macrovascular, de vías biliares y nódulos satelitales con resultados estadísticamente significativos por un valor de P menor a 0.05. El tamaño del tumor en pacientes con invasión microvascular tuvo mayor promedio ($3.15 \pm 1.00 \text{cm}$ vs $2.69 \pm 0.98 \text{cm}$). Realce de los márgenes y peritumoral, los márgenes tumorales no lisos, la hipointensidad peritumoral, los valores de ADC más bajos fueron más frecuentes en pacientes con invasión microvascular, y sus resultados fueron estadísticamente significativos por un valor de P menor a 0.001. Realce peritumoral, márgenes no lisos e hipointensidad peritumoral se identificaron como predictores independientes de invasión microvascular, y si hay 2 de estos hallazgos significativos presentes, la sensibilidad es de 52.4% y la especificidad es del 92.5%, y si se encuentran los 3 la especificidad aumenta al 99.3% (1).

Huang, M., et al., en su artículo publicado en 2018 realizaron un estudio retrospectivo tomando datos entre 2011-2015, tomando 60 pacientes con 66 lesiones de carcinoma hepatocelular, 54 hombres y 6 mujeres, a quienes se les realizó resonancia nuclear magnética con Gd-EOB-DTPA, y encontró que el diámetro del tumor, sus márgenes, realce peritumoral e hipointensidad peritumoral durante la fase hepatobiliar tuvieron correlación con invasión microvascular con significancia estadística por un valor de p menor a 0.05. Los márgenes no lisos, la

realce peritumoral y la hipointensidad peritumoral demostraron el mayor riesgo de presencia de invasión microvascular por OR de 4.2, 47, 7.150 y 6.000, respectivamente. La homogeneidad del tumor en T2, características de la cápsula tumoral, secuencias de difusión y T1, no demostraron tener hallazgos significativos para la presencia de invasión microvascular por una p mayor de 0.05. Sin embargo, el diámetro del tumor, los márgenes irregulares y el realce peritumoral tuvieron una sensibilidad del 52.9% y especificidad del 93%. El tamaño del tumor tuvo un OR cercano a 1, por lo que hay dudas sobre su valor en predecir invasión microvascular. De todos los parámetros nombrados, los márgenes no lisos y el realce peritumoral fueron indudablemente significativos estadísticamente. Concluyeron que el tamaño del tumor, márgenes irregulares, realce peritumoral en fase hepatobiliar e hipointensidad peritumoral pueden predecir invasión microvascular independientemente. La combinación tamaño, márgenes y realce peritumoral predicen invasión microvascular con baja sensibilidad y alta especificidad (5).

Zhao, W., et al., en su estudio realizado entre 2015-2016 y publicado en 2018 tomó 51 pacientes con carcinoma hepatocelular, 43 hombres y 8 mujeres, de los cuales 18 presentaban invasión microvascular confirmada por histopatología. No encontró diferencia de edad, sexo, tamaño del tumor, grado histológico, clase Child-Pugh, grado Barcelona ni niveles de alfa-fetoproteína entre los pacientes con y sin invasión microvascular. No se encontró diferencia entre los grupos en cuanto a presencia de cápsula, hemorragia intratumoral, grasa lesional, lavado y múltiples nódulos, sin embargo, los resultados al respecto no fueron estadísticamente significativos. Mientras que los pacientes con invasión microvascular mostraron mayor proporción de formas tumorales irregulares con significancia estadística, No obstante, este hallazgo tiene una sensibilidad del 50% y especificidad del 87.9%. De los parámetros IVIM, el valor $D \leq 1.16 \times 10^2 \text{ mm}^2/\text{s}$ y el valor de ADC fueron menores en el grupo con invasión microvascular con significancia estadística, sin embargo, la sensibilidad y especificidad del valor D también fueron bajas, 60.6% y 89.9% respectivamente. El D^* y RE no demostraron diferencias significativas (3).

La invasión microvascular se considera un factor pronóstico importante, debido a que fisiopatológicamente indica la diseminación del tumor (4), siendo esta mejor predictor de recurrencia que los actuales criterios de Milán después de realizada la resección quirúrgica; incluso los pacientes que no se encuentran dentro de los criterios de Milán pero carecen de invasión microvascular tienen una sobrevida similar después de la cirugía que aquellos pacientes que cumplen con los criterios, sin embargo, la sobrevida disminuye cuando hay invasión microvascular de forma

independiente a los criterios de Milán (10). Estos pacientes presentan un riesgo de recurrencia posterior al tratamiento 4 veces superior a aquellos que no tienen invasión microvascular (4).

La invasión microvascular se ha considerado tradicionalmente como un diagnóstico histopatológico sin hallazgos universalmente aceptados por imágenes que permitan predecir su presencia (11). Recientemente se han propuesto criterios que permitan predecir la invasión microvascular a través de la resonancia magnética con medio de contraste hepatocito-específico; éste es un medio de contraste el cual inicialmente se distribuye vascular y extracelularmente y en las fases tardías provee un contraste especial al parénquima al distribuirse dentro de las células, esta propiedad única mejora la sensibilidad y la especificidad en la clasificación de las lesiones hepáticas respecto a la resonancia magnética con medio de contraste extracelular tradicional (4).

Algunas de los hallazgos que se han propuesto son: La disrupción de la capsula, los márgenes tumorales irregulares, el realce peritumoral y la multifocalidad del tumor, no obstante, existen discrepancia entre los estudios si estos hallazgos realmente se correlacionan o no con la presencia de la invasión microvascular (4,10,11).

6. Objetivos

a. Objetivo general

Identificar los hallazgos del carcinoma hepatocelular en resonancia magnética con medio de contraste hepatocito específico que permitan caracterizar la invasión microvascular.

b. Objetivos específicos

- Describir las características clínicas de los pacientes.
- Describir y cuantificar los patrones imagenológicos en resonancia magnética de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular con y sin invasión microvascular.
- Comparar los hallazgos imagenológicos de la población con la presencia o no de invasión microvascular.

7. Metodología

a. Diseño

Estudio observacional descriptivo retrospectivo de tipo serie de casos.

b. Ubicación espacio-temporal

Pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular por el departamento de patología de la Clínica Universitaria Colombia entre el 01 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2020.

c. Población y muestra

i. Población blanco

Pacientes con diagnóstico carcinoma hepatocelular.

ii. Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma hepatocelular confirmado por patología a quienes se les realizó estudio de resonancia magnética con Gd-EOB-DTPA en la Clínica Universitaria Colombia entre el 01 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2020.

- ***Criterios de inclusión***

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular confirmado por patología que tengan imágenes de resonancia magnética con Gd-EOB-DTPA preoperatoria entre el 01 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2020.

- ***Criterios de exclusión***

- Pacientes en los cuales la calidad de la imagen por resonancia magnética se considera deficiente para el estudio por artefactos (i.e: movimiento, elementos metálicos, etc.).
- Pacientes que hayan recibido otros tratamientos para el carcinoma hepatocelular previos al tratamiento quirúrgico.

iii. Tamaño de la muestra

Se incluyeron trece pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular por el departamento de patología de la Clínica Universitaria Colombia entre enero de 2014 a diciembre de 2020.

iv. Muestreo

La selección de la muestra se realizó de forma no probabilística, incluyendo todos los pacientes mayores a 18 años con diagnóstico de carcinoma hepatocelular e imágenes de resonancia magnética preoperatoria por conveniencia.

d. Materiales

i. Matriz de variables

Nombre	Definición operativa	Nivel de medición	Naturaleza	Escala de medición	Unidad de medición
Márgenes tumorales	Es la clasificación de los contornos de la lesión focal hepática la cual será realizada en la fase hepatobiliar en plano axial y coronal.	Politémico	Cualitativa	Nominal	1= Lisos: Margen geográfico bien definido. Focalmente. 2= Lobulado: 2 o menos lobulaciones. 3= Multilobulado: Más de 2 lobulaciones. 4= Mal definidos: Zona de transición amplia donde no se puede definir con certeza el margen entre la lesión tumoral y el parénquima hepático normal.

Realce peritumoral	Realce parchado o crescentico en la fase arterial e isointensidad en las fases portal o tardía en el plano axial.	Dicotómico	Cualitativa	Nominal	0= Presente 1= Ausente.
Tamaño	Longitud máxima durante la fase hepatobiliar en el plano axial o coronal	Razón	Cuantitativa	Continua	Distancia en cm.
Hipointensidad peritumoral	Área focal en cuña de hipointensidad por fuera del tumor durante la fase hepatobiliar	Dicotómico	Cualitativa	Nominal	0= Ausente 1= Presente
Intensidad de señal en DWI	Promedio del valor de la intensidad de señal en DWI en plano axial con área de máxima dimensión tumoral.	Razón	Cuantitativa	Continua	Valor numérico (media) de la intensidad de señal de los pixeles en área de región de interés.
Multifocalidad	Número de nódulos tumorales (Máximo 3)	Razón	Cuantitativa	Discreta	1= 1 Nódulo 2= 2 Nódulos 3= 3 Nódulos
Cápsula	Realce en anillo en la fase de equilibrio o en la fase hepatobiliar	Politómico	Cualitativo	Nominal	0= Ausente 1= incompleta 2= completa
Edad	Años de vida cumplidos por el paciente	Razón	Cuantitativo	Discreto	Número de años cumplidos

Sexo	Sexo biológico del paciente	Dicotómico	Cualitativo	Nominal	1=Femenino 2=Masculino
Causas del carcinoma hepatocelular	Enfermedad hepática que predispuso a la aparición del carcinoma hepatocelular	Politómico	Cualitativa	Nominal	1= Hepatitis B 2= Hepatitis C 3= Esteatohepatitis no alcohólica 4= Esteatohepatitis alcohólica 5= otras
Invasión microvascular	Hallazgo reportado en el informe de patología.	Dicotómica	Cualitativa	Nominal	1=SI; 0=NO.

ii. Fuentes de Información

Fuente primaria. La información se obtuvo de la base de datos de los registros del sistema de patología de la Clínica Universitaria. Una vez obtenida esta información, se accedió al sistema RIS-PACS de Carestream para la obtención de las imágenes de resonancia magnética con contraste hepatocitospecífico de cada paciente. Se extrajo información sobre las variables clínicas del sistema de información AVICENA y SOPHIA.

iii. Sistematización de la información

El diagnóstico de carcinoma hepatocelular con o sin invasión microvascular se tomó de los informes de patología de cada paciente. Los antecedentes del paciente se tomaron de las historias clínicas. Los hallazgos de la interpretación de las imágenes se obtuvieron de la evaluación por parte de los coinvestigadores y el médico radiólogo experto. Estos datos se registraron en una tabla de Excel por medio de la codificación alfanumérica determinada en la matriz de variables. Se utilizará el software estadístico Stata 14 para el manejo y análisis de los datos.

iv. Estandarización de mediciones

Las imágenes para estudiar fueron obtenidas a través de un resonador General Electric® de 1,5 T, todas las imágenes se realizaron mediante el mismo protocolo, el cual corresponde a un conjunto de secuencias simples y contrastadas con medio de contraste hepatocito-específico (Primovist®).

Protocolo de resonancia magnética abdominal con medio de contraste hepatocito-específico
Coronal T2 (apnea)
Axial Doble Echo (apnea)
Axial LAVA Flex Dinámico (3 fases)
Axial T2 (coordinado con la respiración)
Axial T2 fat sat (coordinado con la respiración)
Difusión Axial (respiración libre)
Axial T1 GRE fat sat (apnea)
Coronal T1 GRE fat sat (apnea)
Axial LAVA Flex Tardío 20 min (apnea)
Coronal LAVA Flex Tardío 20 min (apnea)

Una vez obtenidas las imágenes, utilizando el sistema de lectura de la Clínica Universitaria Colombia y del hospital universitario mayor Méderi se revisarán las imágenes a nivel morfológico, y se evaluarán e interpretarán cada una de las secuencias del estudio por los residentes involucrados y el radiólogo experto en imagen abdominal.

- Hiperintensidad: Imagen más brillante en las distintas secuencias respecto a los tejidos adyacentes.
- Hipointensidad: Imagen más opaca en las distintas secuencias respecto a los tejidos adyacentes.
- Realce con el medio de contraste: Aumento de la intensidad de una estructura posterior a la administración del medio de contraste.
- Restricción de la difusión: Evaluando la secuencia de DWI, si la lesión o alguna zona es hiperintensa en DWI con registro de los valores de intensidad de señal de forma cuantitativa.
- Márgenes: se hablará de márgenes lisos cuando sean continuos, sin lobulaciones o espiculaciones. Se determina un margen discontinuo por la presencia de lobulaciones o su interrupción.

v. Control de calidad de la información

Se entrenó al personal de la investigación para la recolección de los datos de las historias clínicas, de acuerdo con la definición y la codificación determinada en la matriz de variables, antes de empezar la recolección de los datos, para garantizar el adecuado registro y calidad de los datos. La recolección de los datos se monitorizó durante la investigación, para verificación de datos perdidos, atípicos o incoherencias; y así, poder rectificar en las historias clínicas. Además, se realizó una selección aleatoria del 10% de los pacientes para verificar la información contra los sistemas de información. En caso de encontrarse errores en la información digitada serían corregidos, y si hubiera un mismo error presente en tres o más sujetos se verificaría la totalidad de la información de la base.

vi. Plan de Análisis

Posterior a la selección de los pacientes que cumplieran con los criterios de elegibilidad, se obtuvieron los reportes de patología para luego acceder al PACS de Carestream de Colsanitas para la evaluación de las imágenes de resonancia magnética. Posteriormente, se organizó en una tabla de Excel los datos obtenidos de cada paciente y los hallazgos de las imágenes de acuerdo con lo expuesto en la matriz de variables. Por último, se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas con medidas de tendencia central y de dispersión, según su distribución evaluada con la prueba de Shapiro Wilk, y las variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas. Se utilizó Epidat 4.2 para el análisis estadístico. Una vez realizado todo este proceso se redactó el escrito para ser sujeto a revisión y publicación en una revista indexada.

vii. Control de sesgos

- **El sesgo de selección** se controló a través de los criterios de elegibilidad, ya que podía presentarse debido a que no se tuvo una muestra representativa de la población.
- **El sesgo de información** se controló al estandarizar los criterios para la lectura de las imágenes al ser leídas por un radiólogo experto en imagen abdominal.

8. Consideraciones éticas

El presente estudio fué una investigación sin riesgo para la población de estudio, ya que no se hizo ninguna intervención por parte de los investigadores, sino que se tomaron los datos de forma retrospectiva bajo los principios éticos estipulados en la declaración de Helsinki, manteniendo la confidencialidad de los participantes del estudio a través de la codificación alfanumérica para los pacientes. Se conservará la custodia de la base de datos para evitar su pérdida, manipulación o divulgación, la cual estuvo bajo el poder de los investigadores y fue utilizada únicamente con el fin del análisis para la investigación.

Según la resolución 8430 de 1993, esta es una investigación sin riesgo porque emplea un método retrospectivo para la adquisición de los datos, por lo que no se realizó ninguna intervención en los pacientes del estudio, sino que se hizo una revisión de las historias clínicas y de las imágenes diagnósticas previamente adquiridas de los pacientes.

De acuerdo con la ley estatutaria 1581 de 2012 y el decreto 1377 de 2013, esta es una investigación reglada que tiene una finalidad legítima de acuerdo con la Constitución y la Ley para aportar a la salud de la población. No se hizo una divulgación de los datos sin previa autorización del paciente. Siendo los coinvestigadores los responsables del manejo de la base de datos fueron los únicos que tuvieron acceso a dicha base y su manipulación, para garantizar los principios de la seguridad y de acceso y circulación restringida. Para garantizar el principio de la confidencialidad de la información, se asignó un código a cada uno con el fin de mantener la reserva de la información personal de cada paciente y su relación con el estudio, evitando la vulneración de la identidad del participante.

Guiados por la Declaración de Helsinki, esta investigación buscó generar conocimiento para mejorar las intervenciones en los pacientes con carcinoma hepatocelular y así promover la mejoría del manejo de esta población. Fue una actividad protocolizada y supervisada por personas ampliamente preparadas para llevar a cabo la investigación. Como se mencionó previamente, la realización del estudio no puso en riesgo a los participantes y con los hallazgos se traerían grandes beneficios para la sociedad. Este estudio no requiere de consentimiento informado, ya que la adquisición de los datos se hizo de forma retrospectiva y los participantes no requirieron nuevas intervenciones.

9. Productos esperados

Producto esperado	Descripción	Beneficiarios
Generación de nuevo conocimiento	Publicación del estudio de investigación en revista indexada.	Comunidad científica
Apropiación social del conocimiento	Participación en eventos científicos presentando de forma oral o escrita los resultados del trabajo investigativo.	Comunidad académica y científica
Formación como estudiantes de postgrado	Vinculación de los residentes de la especialización en Radiología e Imágenes Diagnósticas de la Fundación Universitaria Sanitas en el marco del proyecto.	Comunidad científica y general

10. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	2021												2022											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Formulación de la pregunta de investigación					X																			
Desarrollo de protocolo de investigación						X	X	X																
Aprobación por comisión de investigación									X															
Aprobación por comité de ética									X	X	X	X	X											
Búsqueda de información documental						X	X	X																
Obtención de datos.														X	X	X								
Codificación y categorización de la información.																	X	X						
Extracción y análisis de datos.																	X	X						
Interpretación de resultados.																	X	X	X					
Redacción de informe técnico final y propuesta de sistematización (intervención)																				X	X	X	X	
Redacción de artículo científico																				X	X	X	X	
Sometimiento de artículo																							X	X

11. Presupuesto

Personal	Dedicación mes (horas)	Valor hora	2021	2022	Total
Investigadora 1	6	80.000	3.840.000	5.760.000	9.600.000
Investigadora 2	6	80.000	3.840.000	5.760.000	9.600.000
Investigadora 3	15	50.000	6.000.000	9.000.000	15.000.000
Investigadora 4	15	50.000	6.000.000	9.000.000	15.000.000
Equipos	Valor 2021	Número	2021	2022	Total
Equipo de cómputo portátil para análisis estadístico	2.000.000	2	0	0	4.000.000
Licencia anual de Office Microsoft	360.000	2	720.000	720.000	2.880.000
Traducción del manuscrito al inglés	2.000.000	1	0	2.000.000	2.000.000
Costos de publicación	3.000.000	1	0	3.000.000	3.000.000
Total					61.080.000

12. Propiedad intelectual

Los derechos de autor del presente trabajo de grado realizado en la Clínica Universitaria Colombia será regulado de conformidad con lo establecido en el acuerdo No. 0.65 de 2020, por el cual se adopta la política institucional de propiedad intelectual de la Fundación Universitaria Sanitas.

13. Resultados

Se incluyeron trece pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma hepatocelular, entre enero del 2014 y diciembre del 2020, a quienes se les había realizado resonancia magnética con medio de contraste hepatocitospecífico previo al manejo quirúrgico. De los 13 pacientes, 8 fueron hombres y 5 mujeres, con edades que oscilaban entre la quinta y novena décadas de la vida, con una media de edad 68,6 años (DE \pm 10,6). La etiología más frecuentemente relacionada con el CHC fue la esteatohepatitis no alcohólica (76,9%; n=10) No se identificaron casos de carcinoma hepatocelular relacionados con la infección por el virus hepatitis B (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Característica	Pacientes n=13
Edad*	68.6 (\pm 10.6)
Sexo (n, %)	
Femenino	5 (38.5)
Masculino	8 (61.5)
Etiología (n, %)	
Virus Hepatitis C	1 (7.7)
Hepatopatía alcohólica	2 (15.4)
Esteatohepatitis no alcohólica	10 (76.9)

En pacientes sin evidencia de invasión microvascular, las características de la resonancia magnético con medio de contraste hepatoespecífico muestra una media del tamaño tumoral fe 88.8 mm (43.35) con un rango entre 23 mm y 161 mm y en la mayoría de los casos se identificó 1 nódulo (58,3%; n=7), no presentaron realce peritumoral, la capsula estuvo ausente (75%; n=9) y los márgenes tumorales fueron lisos, lobulados o mal diferenciados. No se documentó en alguno de los casos la presencia de hipointensidad peritumoral (Tabla 2).

Tabla 2. Características en resonancia magnética con medio de contraste hepatocitoespecífico

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Tamaño (mm)	132	175	161	64	58	139	79	32	130	77	85	86	23
Multifocalidad (Número de nódulos)	≥3	≥3	≥3	≥3	1	1	2	1	1	1	1	1	2
Realce peritumoral*	S	N	S	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N
Hipointensidad peritumoral*	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cápsula*	A	I	A	A	C	A	A	C	C	A	A	A	A
Márgenes tumorales*	MD	ML	MD	MD	Li	Lo	ML	Lo	ML	Li	Lo	Li	MD
Relación de intensidad en DWI	2,6	3,6	NA ⁺	2,9	1,2	2,3	3,6	1,1	3,0	4,8	2,1	6,7	2,5
Estudio histopatológico													
Invasión microvascular*	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

* S: Si. N: No

NA: No aplica.

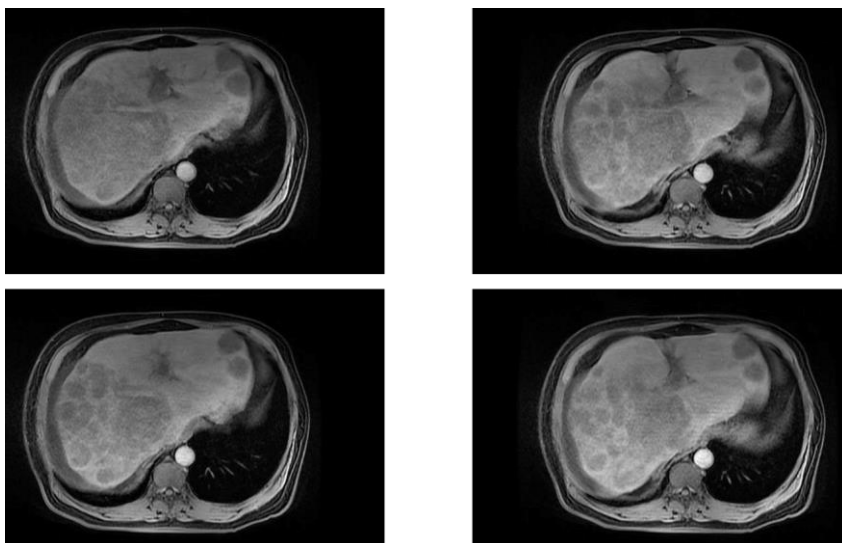
A: Ausente. I: Incompleta. C: Completa.

Li: Liso. Lo: Lobulado. ML: Multilobulado. MD: Mal definido.

⁺ Compromiso hepático difuso y generalizado por el tumor que no permite medir la intensidad de señal del parénquima sano para realizar esta relación.

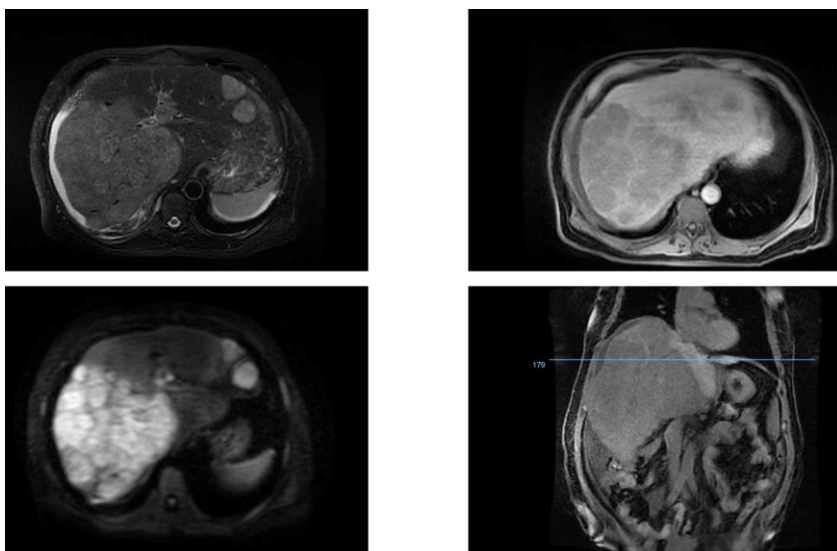
Se identificó un único caso con confirmación histológica de invasión microvascular, paciente masculino de 54 años con esteatohepatitis no alcohólica. En las imágenes por resonancia magnética con medio de contraste hepatocitoespecífico se identificaron múltiples lesiones focales hepáticas (≥ 3), la evidencia radiológica de una capsula incompleta y una lesión focal dominante de mayor tamaño de 173 mm, el tamaño promedio de las lesiones dominantes fue de 95,4 mm con una desviación estándar de ± 47,8 mm. Los márgenes tumorales fueron multilobulados, no presentó realce, capsula ni hipointensidad peritumoral.

Imagen 1. Paciente con diagnóstico de carcinoma hepatocelular con invasión microvascular, secuencias contrastadas.



Archivo docente Clínica Colsanitas. Imágenes en fase simple (superior izquierda), arterial (superior derecha), portal (inferior izquierda) y tardía (inferior derecha), que demuestran una gran masa de contornos multilobulados que ocupa casi la totalidad del lóbulo derecho con múltiples lesiones satélite que comprometen hasta los segmentos izquierdos.

Imagen 2. Paciente con diagnóstico de carcinoma hepatocelular con invasión microvascular, secuencias de difusión, T2 y fase hepatobiliar.



Archivo docente Clínica Colsanitas. Imágenes en T2 con saturación grasa (superior izquierda), contrastada en fase hepatobiliar en axial (superior derecha), difusión (inferior izquierda) y contrastada en fase hepatobiliar en coronal (inferior derecha), que demuestra la cápsula incompleta y marcada restricción de la difusión (mapa ADC no visualizado en las presentes imágenes) del paciente previamente descrito.

14. Discusión

La invasión microvascular es un factor determinante de pronóstico y tratamiento de los pacientes que padecen carcinoma hepatocelular. Investigadores como Lee et al. (1), describieron en el 2017 que aquellos pacientes con invasión microvascular tienen tumores de mayor tamaño y número de lesiones satélites con resultados estadísticamente significativos. Otros investigadores como Huang et al. (6), describieron en el 2018 que el diámetro del tumor, los márgenes no lisos, el realce peritumoral y la hipointensidad peritumoral durante la fase hepatobiliar tuvieron correlación con la invasión microvascular con significancia estadística.

En esta serie de casos se identificó un único paciente con invasión microvascular confirmada histológicamente que se caracterizó por tener la lesión dominante de mayor tamaño, la presencia de múltiples focos tumorales satélites en el parénquima hepático, cápsula incompleta y márgenes tumorales no liso, características que coinciden con lo descrito en los estudios previos (1,4,6). El realce peritumoral, descrito como un hallazgo más frecuentemente encontrado en pacientes con invasión microvascular, en este estudio fue identificado en pacientes sin evidencia histológica de invasión microvascular y no se encontró en el caso con invasión microvascular (1,4,6). La hipointensidad peritumoral que se encuentra descrita como un potencial hallazgo en la invasión microvascular no fue observada en ningún de los pacientes estudiados (1,6). Factores como la edad y causa de la cirrosis no presentaron alguna característica en especial respecto a los demás pacientes.

Los resultados obtenidos son similares a lo reportado en la literatura. Si bien esta institución es centro de referencia en estudio de lesiones hepáticas por resonancia magnética con medio de contraste hepatocitoespecífico, los resultados se encuentran limitados por un número pequeño de casos que cumplieran con los criterios de inclusión. Además, la muestra no es representativa de la población ya que es tomada de una sola institución, el medio de contraste hepatocitoespecífico no está disponible en todas las instituciones y no es ampliamente usado en la práctica clínica en Colombia. Se requieren incluir un mayor número de casos que permitan establecer la asociación entre los hallazgos imagenológicos y la invasión microvascular.

15. Conclusiones

El paciente con diagnóstico de carcinoma hepatocelular con invasión microvascular demostró ser el de mayor tamaño, mayor multifocalidad y el único con cápsula incompleta. Las demás características imagenológicas y clínicas evaluadas no demostraron una diferencia clara entre el carcinoma hepatocelular con y sin invasión microvascular. Sin embargo, se requieren investigaciones futuras que incluyan un número más significativo de casos para determinar los hallazgos predictores en resonancia magnética de invasión microvascular, según su comportamiento, con medio de contraste hepatocitoespecífico.

16. Referencias Bibliográficas

1. Lee S, Kim SH, Lee JE, Sinn DH, Park CK. Preoperative gadoteric acid–enhanced MRI for predicting microvascular invasion in patients with single hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(3):526–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.024>
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10127):1301–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
3. Zhao W, Liu W, Liu H, Yi X, Hou J, Pei Y, et al. Preoperative prediction of microvascular invasion of hepatocellular carcinoma with IVIM diffusion-weighted MR imaging and Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. *PLoS One*. 2018;13(5):1–15.
4. Huo TI, Liu PH, Hsu CY. Detecting microvascular invasion in HCC with contrast-enhanced MRI: Is it a good idea? *J Hepatol* [Internet]. 2018;68(4):862–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.041>
5. Huang M, Liao B, Xu P, Cai H, Huang K, Dong Z, et al. Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: Preoperative Gd-EOB-DTPA-Dynamic Enhanced MRI and Histopathological Correlation. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018.
6. Globocan. Cifras y estimaciones de cáncer en el mundo. Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. 2018 [Internet]. 2018;380:2204. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-factsheets.pdf>
7. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. *Robbins patología humana*. 8th ed. Elsevier Ltd; 2008. 956 p.
8. Matos AP, Velloni F, Ramalho M, Alobaidy M, Rajapaksha A, Semelka RC. Focal liver lesions: Practical magnetic resonance imaging approach. *World J Hepatol*. 2015;7(16):1987–2008.
9. College A of radiology. *LI-RADS PARA CT / RM*® v2018. 2018;
10. Ünal E, İdilman İS, Akata D, Özmen MN, Karçaaltıncaba M. Microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Diagnostic Interv Radiol*. 2016;22(2):125–32.

11. Yang DW, Wang XP, Wang ZC, Yang ZH, Bian XF. A scientometric analysis on hepatocellular carcinoma magnetic resonance imaging research from 2008 to 2017. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(3):465–76.
12. Díaz P., L.A., Barrera M., F. Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol. latinoam* 2015; Vol 26, N° 1: 63-68.
13. Ortega Calvo, M., Cayuela Domínguez, A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76(2).