

No todo está en el hígado: explorando las metástasis del hepatocarcinoma

Isabel Fonseca Buelga¹, Elena Canales Lachen¹, Claudia Viescas Huerta¹, Diego Alejandro García Paredes¹, Alba Salgado Parente¹, Luis González Campo¹, Ana Villanueva Campos¹, Carlos Tramblyn De La Moneda²

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ² Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid

OBJETIVOS DOCENTES

- Revisar la epidemiología del carcinoma hepatocelular y las localizaciones más frecuentes de metástasis.
 - Proporcionar una visión integral sobre los patrones de diseminación y sus implicaciones pronósticas.
 - Revisar la recurrencia tras el trasplante hepático, así como tras la realización procedimientos diagnósticos y terapéuticos, especialmente terapias locales
-

REVISION DEL TEMA

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma es el tumor primario más común del hígado y, si bien su comportamiento metastásico no es tan frecuente como en otros tipos de cáncer, puede presentar metástasis tanto intrahepáticas como a distancia en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento.

La diseminación ocurre principalmente por vía hematógena, aunque también puede darse por invasión linfática, peritoneal o local, siendo el órgano más frecuentemente afectado el pulmón.

REVISION DEL TEMA

La presencia de enfermedad a distancia influye de manera significativa en el manejo de los pacientes, puesto que puede contraindicar la cirugía y el trasplante. Es por ello que, una correcta estadificación del tumor es fundamental para definir las alternativas terapéuticas disponibles. Además, factores como los niveles de alfa-fetoproteína, un patrón de crecimiento infiltrante y el tamaño tumoral deben hacernos sospechar en la presencia de enfermedad metastásica durante el seguimiento

1. Epidemiología

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario hepático más frecuente

- ❖ 6º cáncer más común a nivel mundial
- ❖ 3ª causa de muerte relacionada con el cáncer

La **CIRROSIS** es el principal factor de riesgo. En cuanto a su **ETIOLOGÍA** la hepatitis viral crónica, el abuso de alcohol y, más recientemente, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) son las más frecuentes

La **alfafetoproteína** (AFP) es el marcador tumoral que se usa en la detección del CHC, así como en la monitorización de la respuesta al tratamiento, por lo que tiene un papel fundamental en la detección de recurrencias. Tiene alta especificidad y baja sensibilidad

2. Hepatocarcinoma metastásico

Se detectan entre un 13-36% de metástasis sincrónicas al momento del diagnóstico

Sin embargo, hasta el 68% de los pacientes sometidos a autopsias presentan metástasis.



Es fundamental valorar la existencia de enfermedad extrahepática para poder seleccionar la mejor opción terapéutica para el paciente



Fig. 1. Imágenes de tomografía computarizada (TC) en fase arterial y portal mostrando una lesión hipervascular (a) con lavado en fase venosa (b), comportamiento característico del CHC

El papel del radiólogo



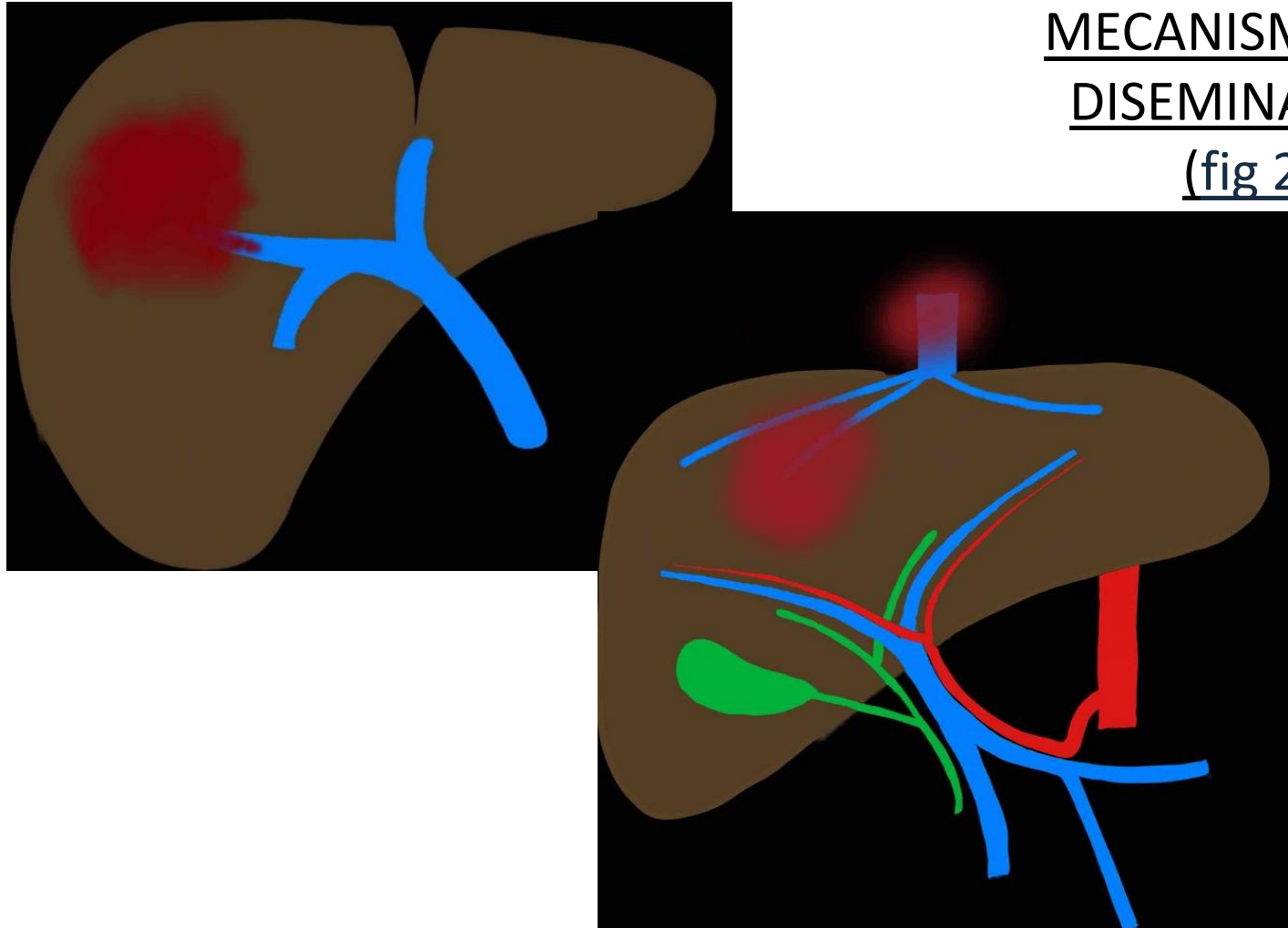
- 1. Conocer** las características del CHC asociadas a mayor riesgo de metástasis
 - 2. Identificar** las vías de diseminación y los sitios metastásicos mas frecuentes
 - 3. Prestar especial atención** a la estadificación y a los estudios postrasplante, para ofrecer al paciente la mejor opción terapéutica
-

3. Vías de diseminación

3.1 Hematógena

- El CHC tiene un alto potencial metastásico debido a su capacidad de invadir los vasos sanguíneos hepáticos, tanto de pequeño como de gran tamaño
 - Las características del tumor asociadas a un mayor riesgo de metástasis extrahepáticas son, entre otras, el tamaño, el estadio al diagnóstico, la existencia de nódulos satélite, un patrón de crecimiento infiltrativo y valores de AFP elevados.
 - Invasión microvascular temprana → diseminación de células tumorales a través de la circulación → metástasis intra y extrahepáticas
-

MECANISMOS DE DISEMINACIÓN (fig 2)



- Arteriolas y vénulas intrahepáticas → Retorno venoso sistémico → Red capilar → Circulación sistémica
- Aumento de la presión intraabdominal → a través de las colaterales lumbares
- Hipertensión portal → diseminación retrógrada a través del **sistema portal**

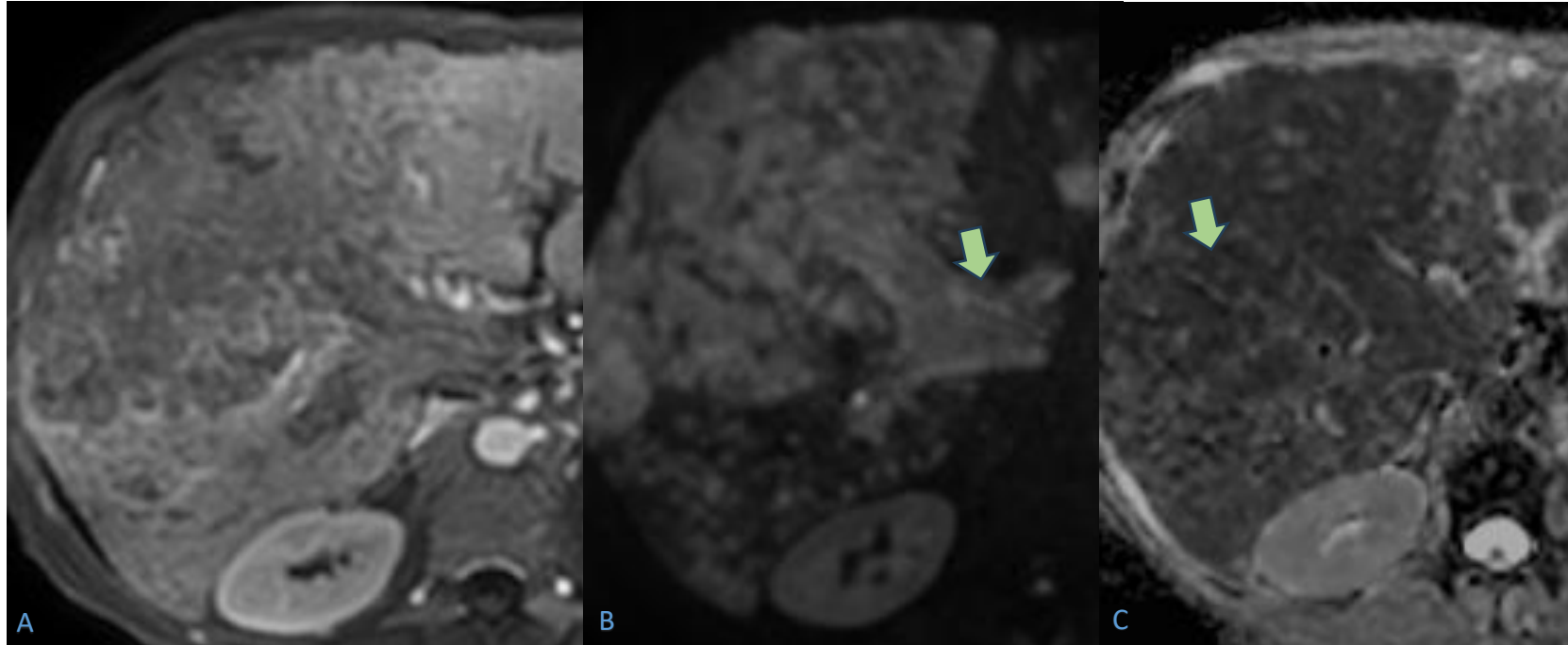
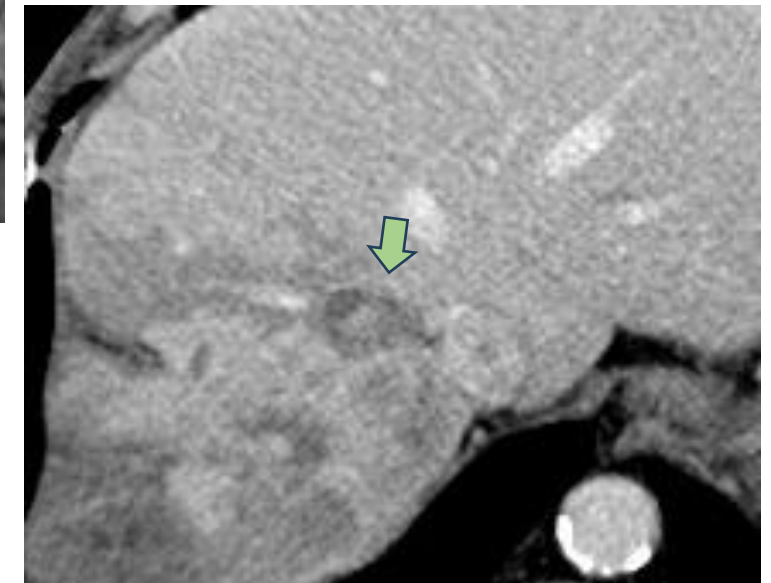


Fig 3. Imágenes de RM con contraste que muestran un CHC de comportamiento infiltrativo, con ausencia de opacificación de la vena porta principal y sus ramificaciones (a) , con restricción en las imágenes ponderadas en difusión (b800) y ADC (flechas verdes b y c) en relación con trombo tumoral (tumor en vena).

Fig 4 (abajo) CHC en los segmentos VII y VIII con extensión a las venas suprahepáticas (tumor en vena suprahepática derecha).



Pulmón

- Es el sitio mas frecuente de metástasis extrahepáticas
- Típicamente se presentan como múltiples nódulos, de predominio en lóbulos inferiores debido a su vía de diseminación
- Otras presentaciones menos frecuentes son el derrame pleural, los implantes pleurales, un patrón miliar y carcinomatosis
- Es **fundamental** incluir el tórax en la evaluación de un paciente con hepatocarcinoma



Fig. 5: a y b. Pequeñas metástasis en lóbulo inferior derecho y lóbulo superior izquierdo (**flechas verdes**). c. Múltiples implantes pleurales (**flechas verdes**) y numerosas adenopatías cardiofrénicas

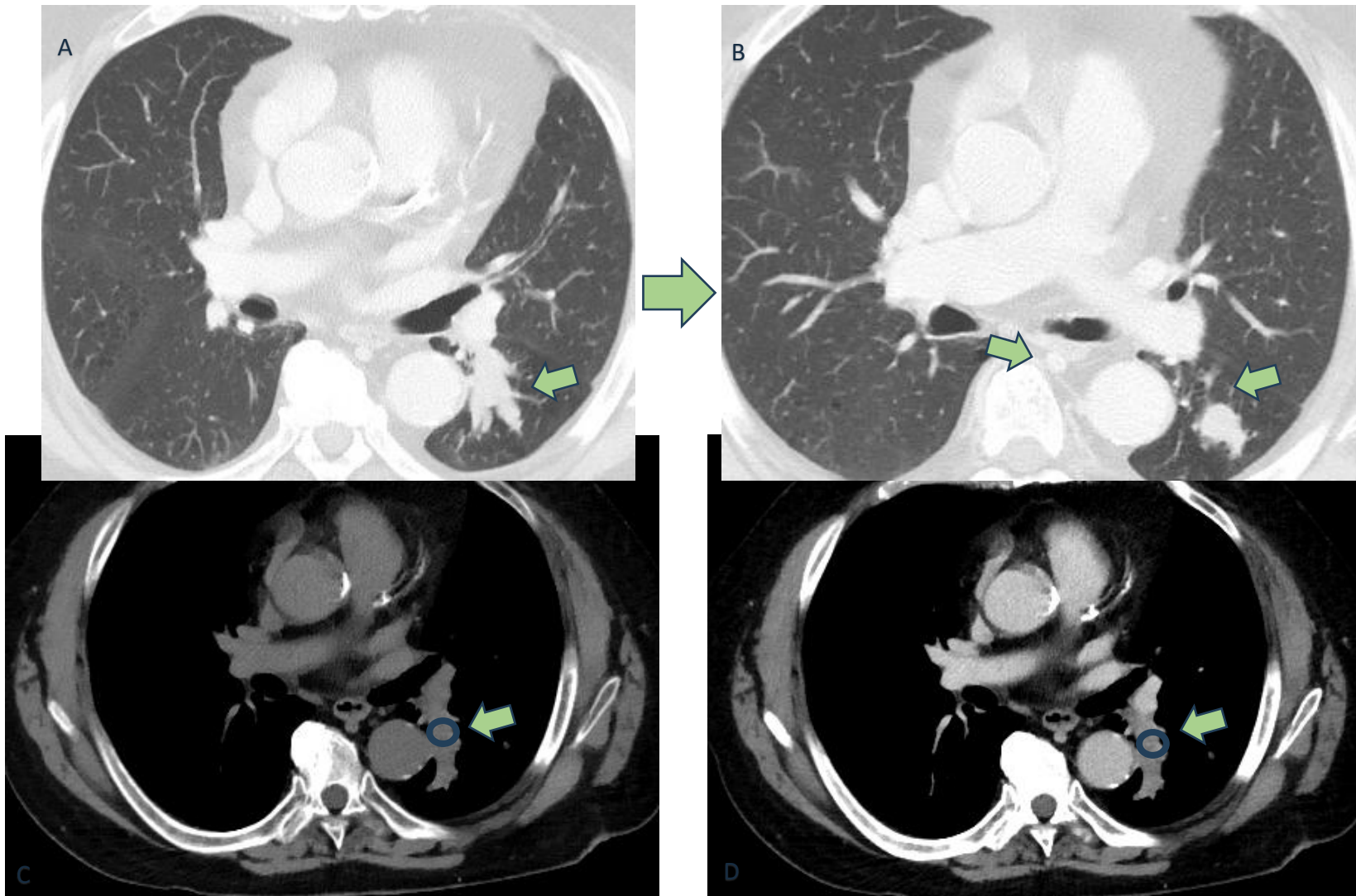


Fig 6. En la ventana de pulmón se observa una lesión tubular de tejido de partes blandas en el bronquio inferior izquierdo (flechas en A y B). En el postprocesamiento se obtuvo una serie virtual sin contraste (VNC) (C) que, junto con la fase portal (D), confirman el realce y la naturaleza sólida de la lesión

El análisis
anatomopatológico
confirmó que se trataba de
una metástasis
endobronquial de
hepatocarcinoma, una
localización muy poco
frecuente

Hueso

- Es la segunda localización en frecuencia
- Normalmente en el esqueleto axial (columna vertebral, arcos costales, palas iliacas)
- Presentación: lesiones líticas, expansivas y de bordes mal definidos, con componente de partes blandas asociado
- Suelen presentar un patrón de captación similar al tumor primario (aunque no siempre)

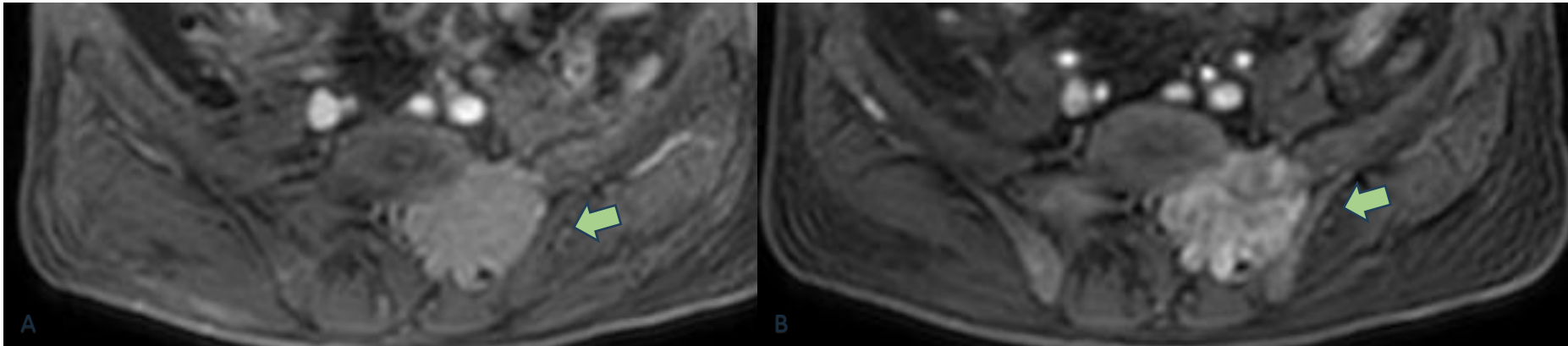


Fig 7 Lesión de tamaño considerable en el sacro en paciente con diagnóstico reciente de CHC, que la biopsia confirmó como metástasis.

- Normalmente suelen ser un hallazgo incidental y cursan de manera asintomática
- En algunas ocasiones, el dolor y las fracturas patológicas pueden ser la forma de presentación del CHC y dar lugar a una urgencia oncológica.
- En pacientes con antecedentes de CHC, las lesiones óseas sospechosas de nueva aparición deben considerarse como metástasis
- En pacientes sin antecedentes previos ni manifestaciones que sugieran CHC, el diagnóstico plantea un reto y, es necesaria una biopsia en la mayoría de los casos



Fig 8. Paciente de 63 años con dolor lumbar al que se realiza una TC toracolumbar. Las imágenes sagitales post-contraste mostraban lesiones de partes blandas con afectación de los cuerpos vertebrales y extensión a los elementos posteriores y al canal espinal (**flechas**), que se encontraba comprometido. En la parte superior del abdomen (no incluido) se observó una masa en el hígado, muy sugestiva de CHC

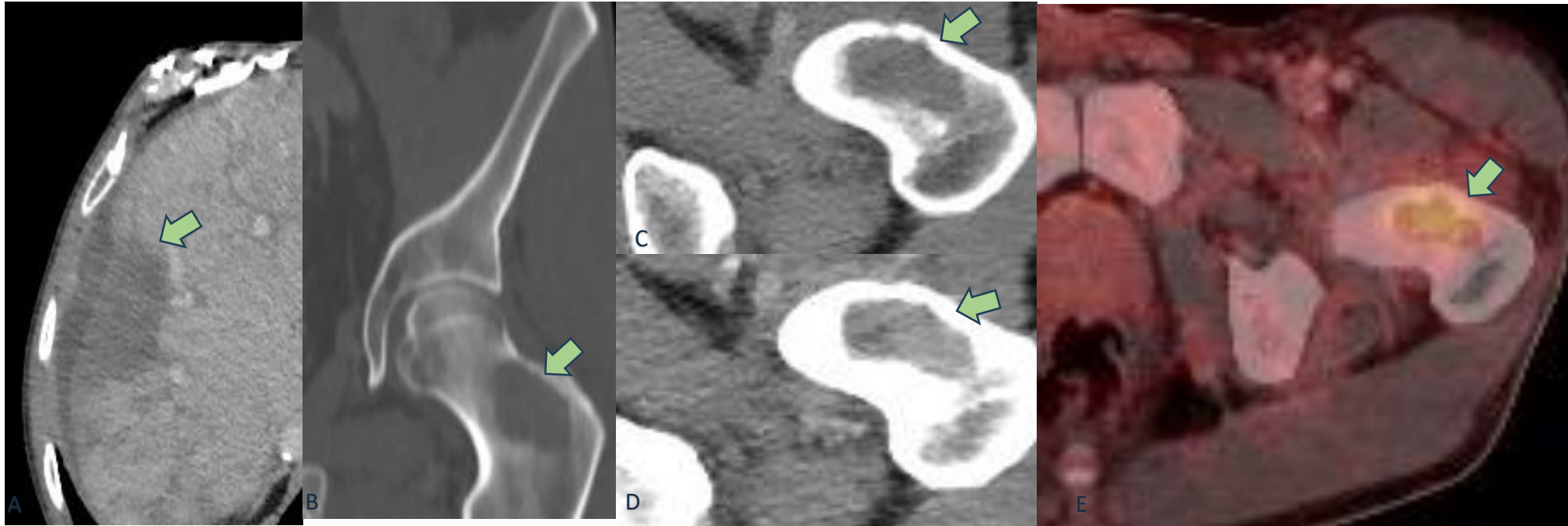


Fig 9. Paciente de 34 años con antecedente de CHC tratado, en el contexto de una hepatopatía secundaria a cirugía de Fontan, que presenta un aumento de la AFP y ausencia de lesiones viables en el hígado (A). La TC de seguimiento revela una lesión lítica en el cuello femoral izquierdo (B, C, D), con una intensa captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en la PET-TC (E). La cirugía de resección confirmó una metástasis derivada del CHC.

La PET-TC con doble trazador puede resultar útil en pacientes con CHC y niveles elevados de AFP sin causa aparente, así como en lesiones de naturaleza indeterminada en las pruebas de imagen convencionales

Localizaciones menos frecuentes

Glándulas suprarrenales

- Presentan alta prevalencia en los estudios de autopsia, aunque son más difíciles de detectar en la práctica clínica diaria.
- En ocasiones son indistinguibles de una neoplasia suprarrenal primaria, especialmente cuando no se dispone de estudios previos para comparar.
- Ambos suelen tener un patrón de captación/realce similar y pueden presentar grasa intralesional
- El crecimiento rápido, la intensidad de señal en pT2 en la RM, la captación de FDG en la PET-TC y la biopsia nos pueden dar la clave para el diagnóstico

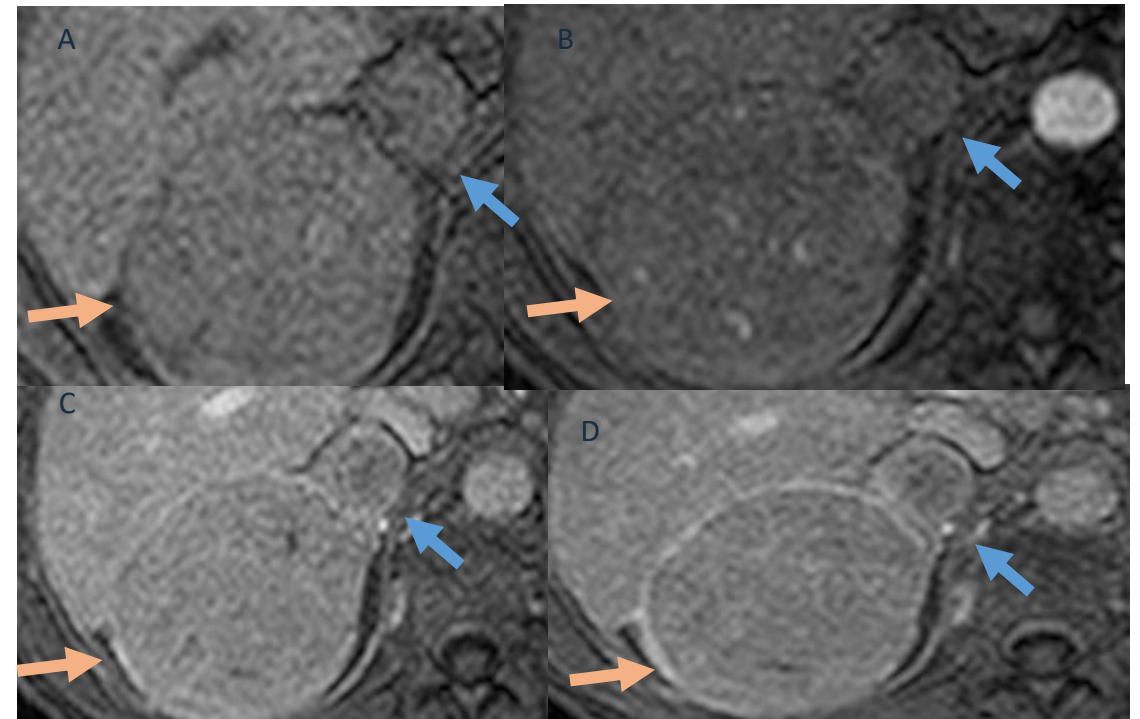


Figura 10. Secuencias de RM sin y tras la administración de gadolinio muestran un CHC exofítico en el segmento VII (flechas naranjas) y una masa redondeada en la glándula suprarrenal derecha, con un realce idéntico (flechas azules), en relación con metástasis

Localizaciones menos frecuentes

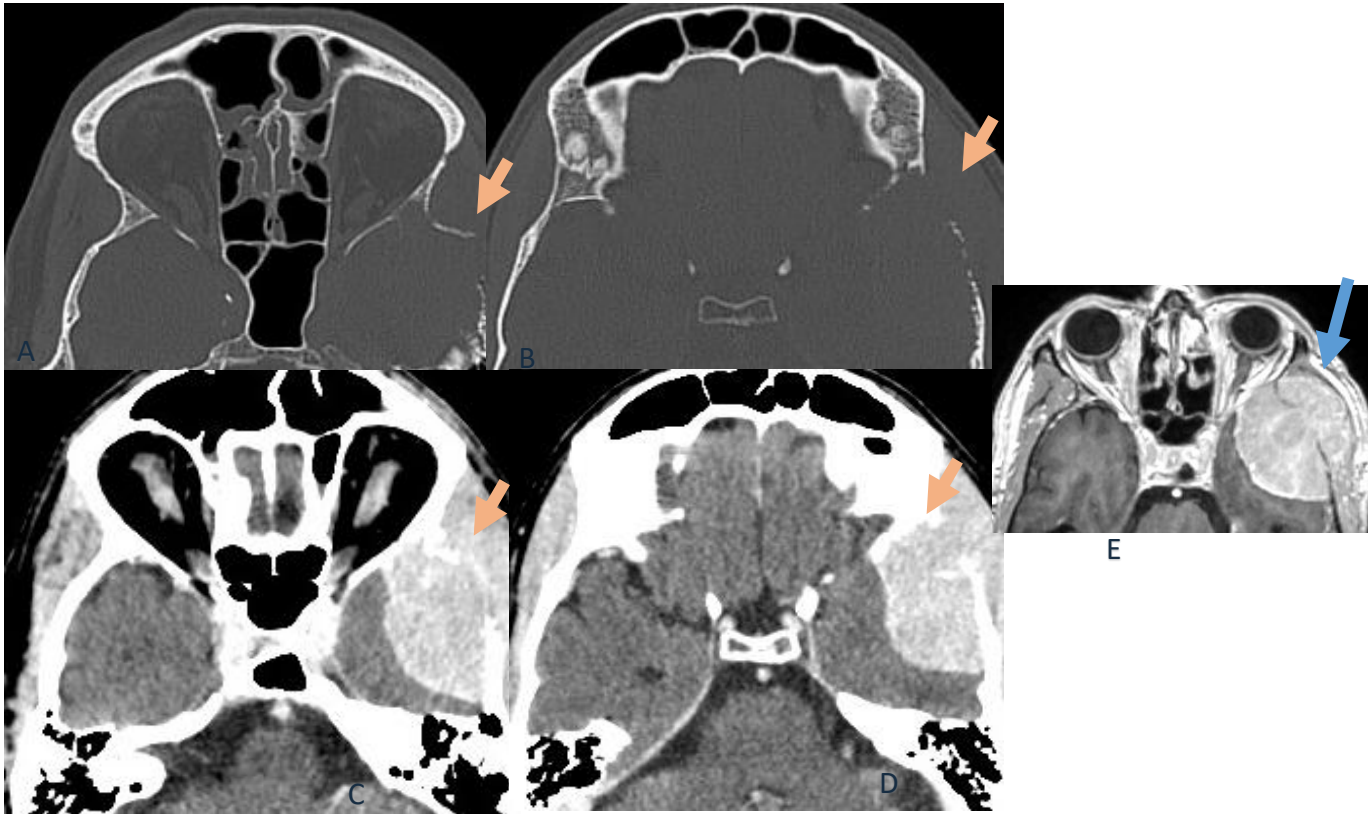


Fig. 11: La TC con contraste muestra una masa intracraneal hipervascular con destrucción ósea adyacente (flechas en A, B, C y D). E La secuencia T1 post-contraste confirma los hallazgos (flecha azul).

Intracraneal

El parénquima cerebral es un lugar poco habitual de metástasis de CHC. Suelen presentar características similares a las de otras metástasis: localización en la unión corticosubcortical, en zonas frontera y que pueden sangrar debido a la naturaleza hipervascular del tumor primario

Otras localizaciones poco frecuentes incluyen el bazo, el duodeno, el páncreas y la vejiga

3.2 Linfática

- El mecanismo más habitual es la invasión directa de los vasos linfáticos intrahepáticos debido a la ausencia de membrana basal y su estructura permeable
 - Una vía de diseminación menos frecuente es a través del ligamento hepatoduodenal
 - Entre las estaciones ganglionares más afectadas:
 - Regionales: portohepática, peripancreática, periceliaca, retroperitoneo
 - A distancia: cardiofrénica, mediastínica y retrocrurol
 - Otras estaciones menos frecuentes incluyen estaciones mesentéricas, axilares, faríngeas, mamaria interna, perirrectal, iliacas y paraespinales
-

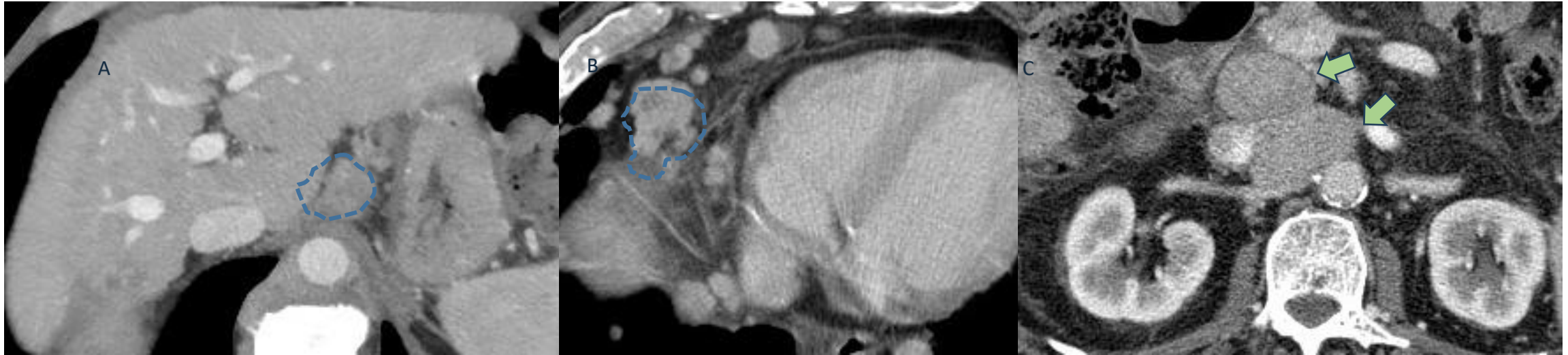


Fig 12. Adenopatías patológicas en ligamento gastrohéptico (a), ángulo cardiofrénico derecho (b) y retroperitoneo (flechas en c), secundarias a diseminación linfática de CHC

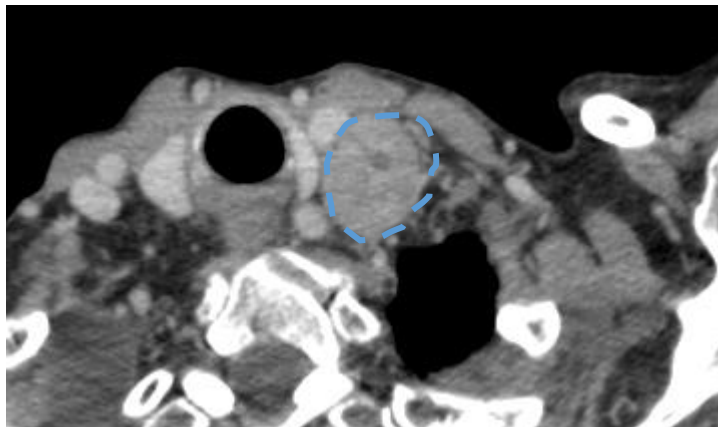


Fig 13. Metástasis supraclavicular de hepatocarcinoma (círculo)



- Vascularización
 - Heterogeneidad
 - Necrosis central
 - Realce en la fase arterial
 - Existencia de lesión primaria
- CARACTERÍSTICAS DE MALIGNIDAD**

3.3 Peritoneal

Entre los mecanismos por los que se produce la diseminación peritoneal del carcinoma hepatocelular se encuentran (fig 14)

- Ruptura del tumor exofítico
- Ascitis
- Colaterales portosistémicas
- Ligamento falciforme



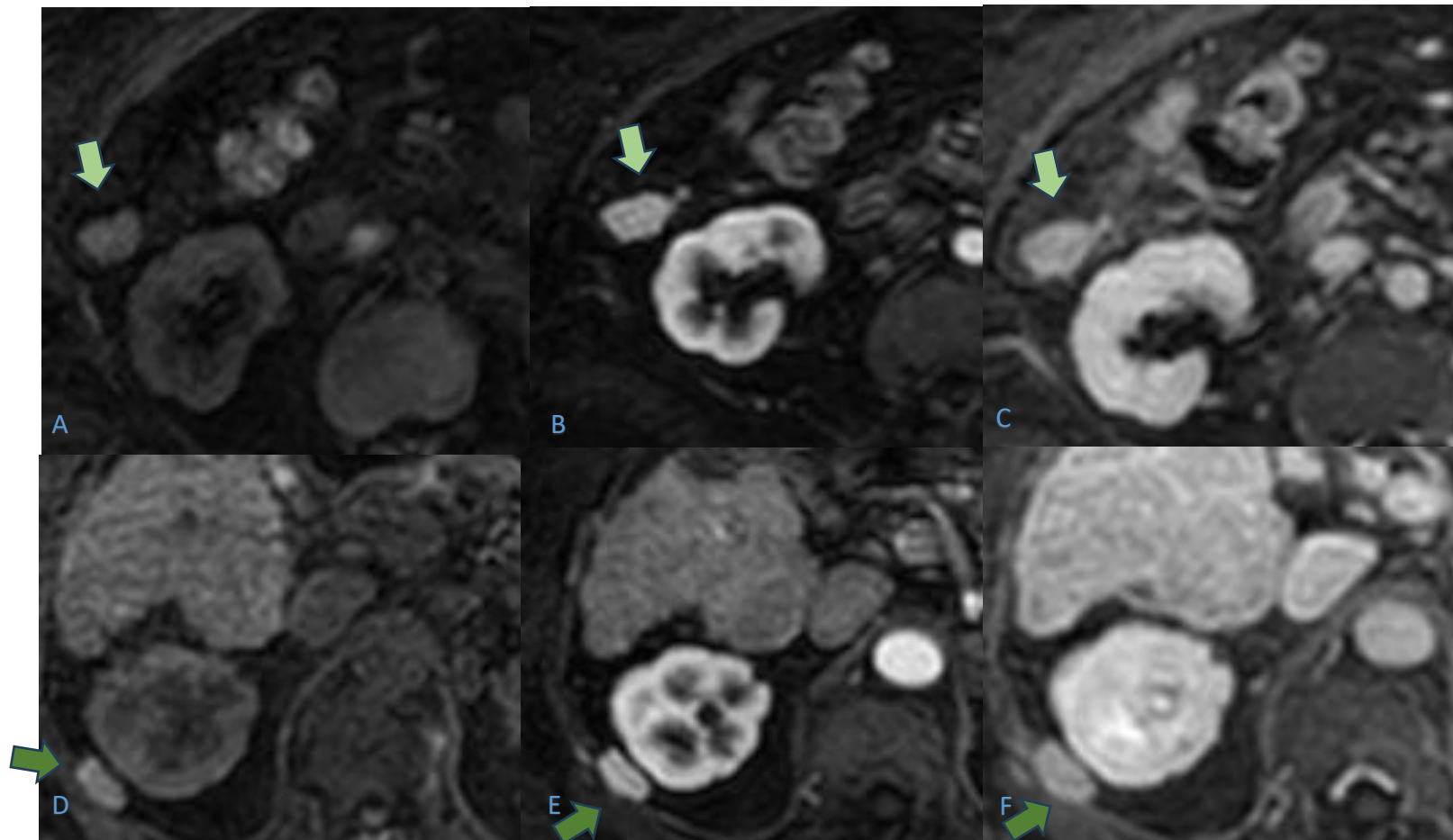
Fig 14

Hallazgos en imagen:

Implantes únicos frente a implantes múltiples. Hipervascularización similar a la de la masa primaria. Carcinomatosis



Fig 15. La TC con contraste muestra un hepatocarcinoma en el segmento VI (flecha azul en A). Además, una masa en la glándula suprarrenal izquierda (flecha en A) y numerosos focos de metástasis en el mesenterio, la pared abdominal, el epiplón y la pelvis (flechas verdes en B, C, D, E, F y G), lo que indica una diseminación peritoneal.



**DWI y T1 FAT SAT
POST-GADOLINIO a
los 5 min** son
secuencias
imprescindibles en la
valoración de
implantes
peritoneales

Fig 16. Las secuencias con contraste muestran dos implantes en contacto con la hoja peritoneal parietal posterior (flechas en A, B y C) y en el espacio pararrenal posterior (flechas en D, E y F) con un patrón de realce similar, en un paciente con CHC viable.

3.4 Invasión local

La invasión de órganos y tejidos adyacentes al hígado es poco frecuente y generalmente se observa en etapas avanzadas de la enfermedad. En los tumores exofíticos, la masa tumoral suele infiltrar la pared abdominal, el diafragma y el peritoneo. Además, pueden verse afectados otros órganos como el colon derecho, el estómago, las glándulas suprarrenales y la vesícula biliar entre otros

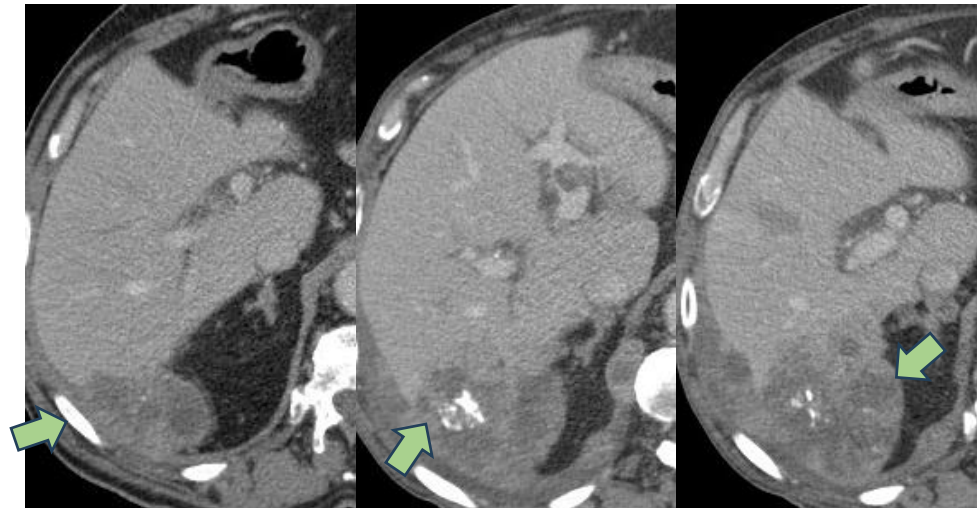


Fig 17. Paciente de 60 años con CHC con calcificaciones groseras y crecimiento exofítico, que presenta extensión a la pared abdominal (A, B, C)

4. Después del trasplante

- La recurrencia del carcinoma hepatocelular después del trasplante es de alrededor de un 20%
- Puede ser intrahepática, extrahepática (50-60%) o ambas
- Hasta el 70% de las recurrencias tienen lugar en los dos primeros años desde el trasplante
- La detección de lesiones con características similares a las del tumor primario, junto con un aumento de la AFP y, sin evidencia de otra neoplasia es prácticamente diagnóstico de recurrencia.
- En algunos pacientes solo la biopsia nos va a dar el diagnóstico

SOSPECHA CLÍNICA + ↑AFP + HÍGADO SIN LESIONES → SEGUIR BUSCANDO

La **ETIOPATOGENIA** de la recurrencia post-trasplante se basa principalmente en el crecimiento progresivo de metástasis ocultas previamente. Por ello es fundamental buscarlas en los estudios pre-trasplante. Una hipótesis menos probable es la liberación de células tumorales al torrente circulatorio durante la cirugía

El concepto de **células tumorales circulantes** está ganando importancia en los últimos años como un marcador precoz de enfermedad metastásica. Están asociadas con la presencia de metástasis en la recurrencia post-trasplante y, por tanto, tienen un impacto directo en el pronóstico

La inmunosupresión de mantenimiento es necesaria para prevenir el rechazo del trasplante. Sin embargo, en algunos pacientes, un **estado de inmunosupresión excesiva** puede favorecer el crecimiento de metástasis ocultas en el momento del trasplante.

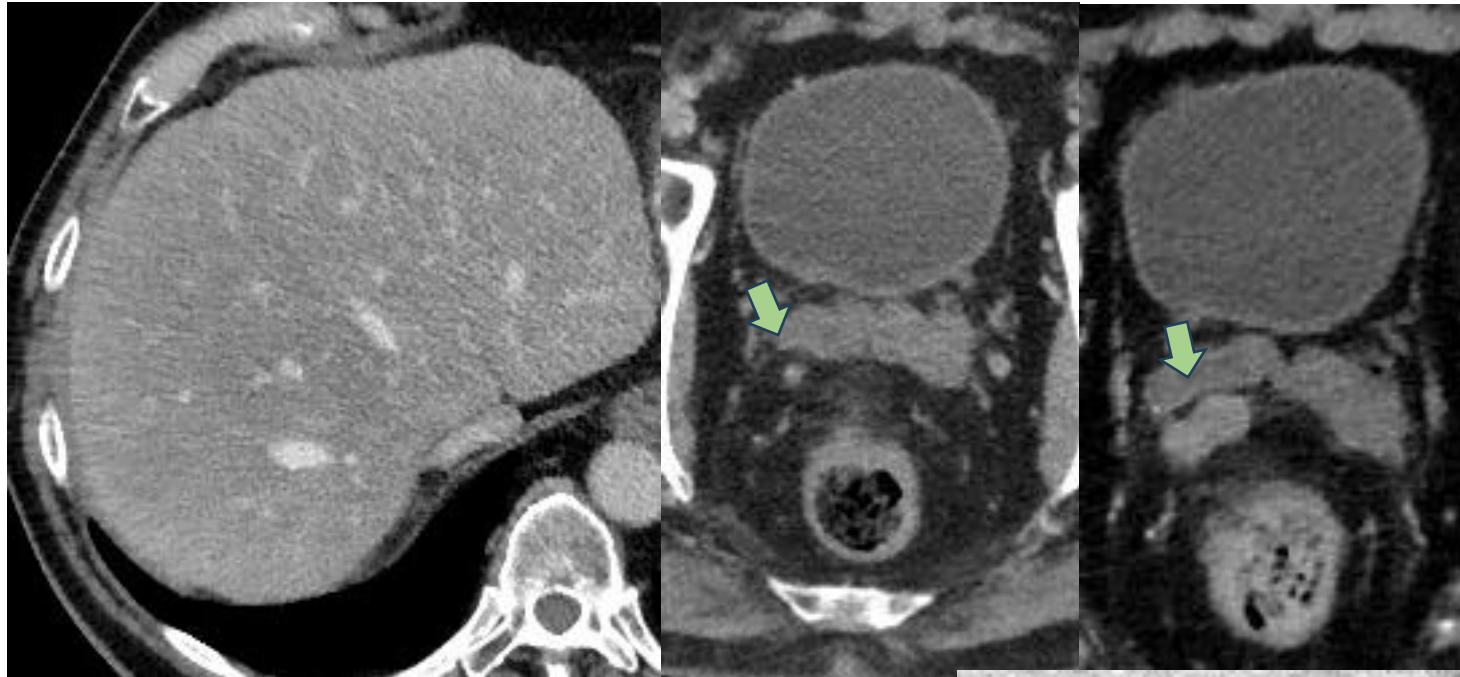
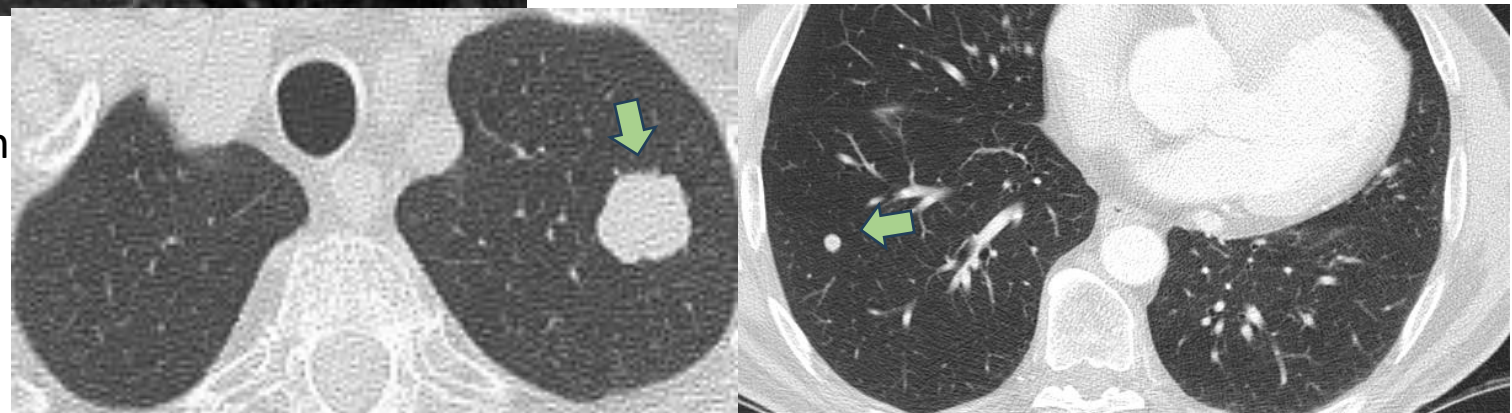


Fig 18. TC de control de un paciente con antecedentes de CHC y trasplante de hígado, sin signos de recidiva intrahepática. Se observó un implante en la pelvis, que había ido creciendo de forma progresiva y constante desde exámenes anteriores.

Fig 19. Ventana pulmonar: recidiva extrahepática tras trasplante de hígado, con un nódulo sólido de gran tamaño en lóbulo superior izquierdo y otro de menor tamaño en el lóbulo inferior derecho, sin lesiones viables en el injerto.



5. Siembra tumoral tras procedimientos percutáneos

Se trata de una complicación grave, aunque poco frecuente en pacientes que podrían ser candidatos a cirugía o trasplante, lo que refleja la importancia de seleccionar adecuadamente a los candidatos para las técnicas de tratamiento locorregional

- Los efectos a largo plazo en estos pacientes aún no se han evaluado por completo

Algunos **factores de riesgo** son el tamaño tumoral, la localización subcapsular, tumores pobremente diferenciados, que el procedimiento sea una biopsia y exista viabilidad tumoral tras tratamiento y una AFP elevada.

HALLAZGOS en imagen

- Únicos/**múltiples**
- Nódulos redondeados/ovalados de bordes bien definidos e hipercaptantes.
- Se localizan a lo largo del trayecto de la aguja: prestar especial atención a la pared abdominal y al músculo recto abdominal

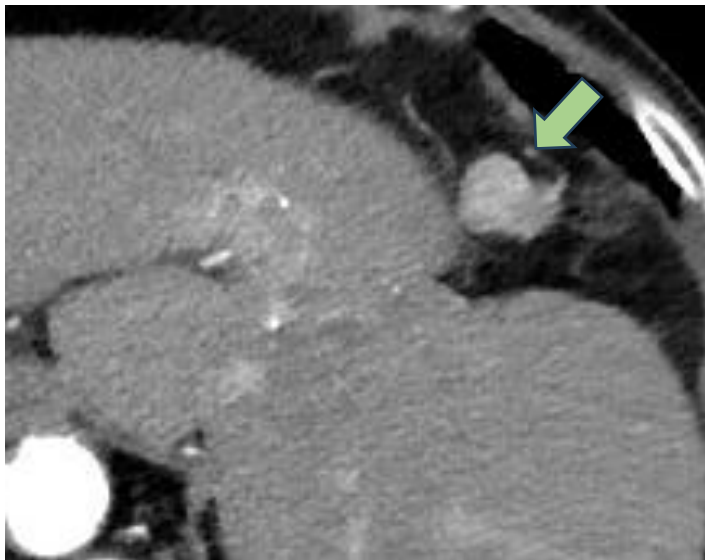


Fig 20. Implante perihepático secundario a un carcinoma hepatocelular bajo tratamiento sistémico. Se había realizado una biopsia previa.

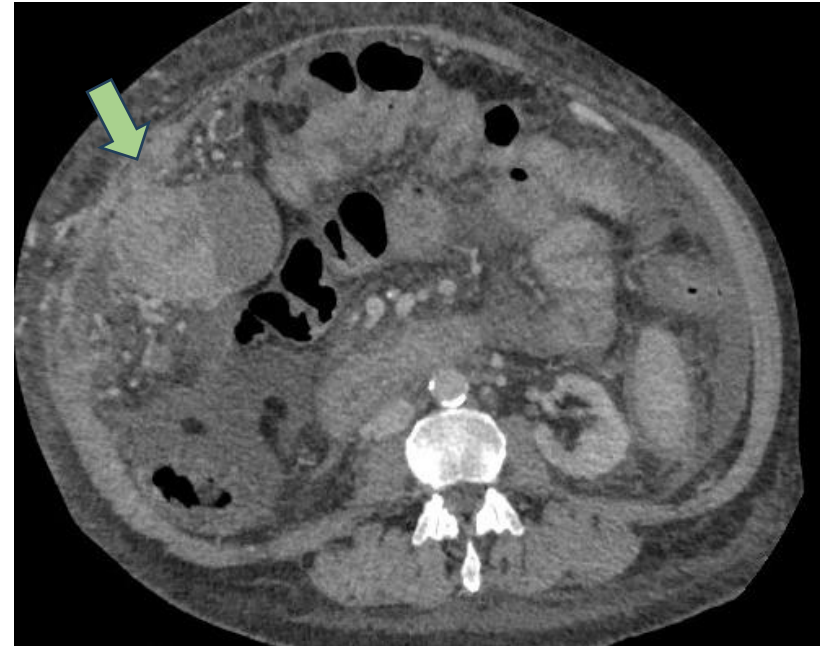


Fig 21. TC con reconstrucción axial que muestra un implante peritoneal (flecha), adyacente a la pared abdominal, en un paciente que se sometió a un trasplante de hígado, sin lesiones en el injerto

CONCLUSIONES

Las técnicas de imagen juegan un papel fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hepatocarcinoma. Identificar posibles focos metastásicos y aplicar un enfoque sistemático en los informes radiológicos debe ser uno de los objetivos del radiólogo general en el abordaje de este tipo de tumores. Por ello, conocer las vías de diseminación es esencial para identificar hallazgos sutiles que puedan modificar las decisiones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen D, Li Z, Song Q, Qian L, Xie B, Zhu J. Clinicopathological features and differential diagnosis of hepatocellular carcinoma in extrahepatic metastases. *Medicine*. december 2018;97(50):e13356.
 - Chua TC, Morris DL. Exploring the role of resection of extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *Surgical Oncology*. june 2012;21(2):95-101.
 - Becker AK, Tso DK, Harris AC, Malfair D, Chang SD. Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma: A Spectrum of Imaging Findings. *Can Assoc Radiol J*. february de 2014;65(1):60-6.
 - Yokoo T, Patel A, Lev-Cohain N, Singal A, Yopp A, Pedrosa I. Extrahepatic metastasis risk of hepatocellular carcinoma based on α -fetoprotein and tumor staging parameters at cross-sectional imaging. *CMAR*. october 2017;Volume 9:503-11.
 - Sneag DB, Krajewski K, Giardino A, O'Regan KN, Shinagare AB, Jagannathan JP, et al. Extrahepatic Spread of Hepatocellular Carcinoma: Spectrum of Imaging Findings. *American Journal of Roentgenology*. october 2011;197(4):W658-64.
 - Ryu H, Kim TU, Lee JW, Jeon UB, Kim JH, Jang JY, et al. Factors associated with increased risk of peritoneal seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol*. 30th june 2023;48(10):3243-52.
 - Arora S, Harmath C, Catania R, Mandler A, Fowler KJ, Borhani AA. Hepatocellular carcinoma: metastatic pathways and extra-hepatic findings. *Abdom Radiol*. august 2021;46(8):3698-707.
 - Zimmermann A. Invasion Patterns and Metastatic Patterns of Hepatocellular Carcinoma. En: *Tumors and Tumor-Like Lesions of the Hepatobiliary Tract* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017.
-