



Tumores Primarios Malignos del Hígado

Estudio de 18 Casos y Revisión de la Bibliografía

R. GUTIERREZ, MD, SCC; H. OLARTE, MD; E. CASTRO DE PABON, MD.

Palabras claves: Cáncer del hígado, Cirrosis hepática, Hepatectomía, Quimioterapia, Radioterapia.

Se presentan y analizan 18 casos de tumores primarios malignos del hígado, recopilados durante 40 años en el Instituto Nacional de Cancerología, con una incidencia en las autopsias durante 20 años, del 0.41%.

La asociación con la cirrosis hepática alcanza el 22.2%. El 50% de los casos se observaron entre la 5ª y la 7ª décadas de la vida.

El tumor más frecuentemente observado fue el hepatoma o Ca. hepatocelular (66.6%); la discusión se centra primordialmente en este tipo de tumor.

El promedio de supervivencia en los casos sometidos a tratamiento de quimioterapia y radioterapia, fue de 8 meses.

Los datos obtenidos en nuestro estudio, no difieren marcadamente de los informados en la literatura médica.

Se hace énfasis en los factores etiopatogénicos, medios diagnósticos, criterios pronósticos y de tratamiento oportuno y adecuado.

INTRODUCCION

Los tumores primarios malignos del hígado, ocurren con relativa frecuencia y su incidencia tiene estrecha relación con la edad, el sexo, la presencia de cirrosis y, sobre todo, con la ubicación geográfica. Les corresponde el 1% de todos los tumores malignos, y el 0.25% de todos los hallazgos de autopsia (1); mientras que en zonas de alta fre-

cuencia como China y Africa su incidencia es del 3 al 9%, cabe anotar que el tumor maligno más frecuente en el hígado es el metastásico con una relación de 65:1 frente al primario.

Revisando la literatura al respecto, existe la discusión sobre la diferencia entre los tumores primarios y los metastásicos. Foster (3) tenía la impresión de que todos los tumores malignos del hígado eran primarios; Rokitansky (4) estableció que el carcinoma del hígado era con frecuencia una lesión primaria, pero que algunos eran metastásicos. Fue Virchow (5) en 1855, quien consideró que la gran mayoría de los tumores malignos del hígado eran metastásicos.

A partir de 1876, aparecen las primeras publicaciones sobre estos tumores; así, Keish y Kiener (6) informan de 2 casos, Sabourin (7) presenta 4 casos e introduce el término de hepatoma para describir tumores, que él consideraba intermedios entre adenomas y carcinomas. En 1905, Wegelin (8), aplicó el término de adenocarcinoma para el Ca. hepático.

El informe presentado por Hannot y Gilbert (9) sentó las bases para la clasificación de los carcinomas hepáticos de acuerdo con su aspecto macroscópico. En 1901 Eggel (10), en una revisión de 162 casos, introduce modificaciones a la clasificación anterior y establece las tres formas macroscópicas aceptadas actualmente:

1. Múltiple nodular
2. Masiva solitaria o de grandes masas
3. Difusa.

En 1911 Yamagiwa (11), propuso los términos de colangioma y hepatoma; sin embargo, eran aplicables tanto a los tumores malignos como a los benignos, Goldzieher y Von Bocay (2), establecieron los términos de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma. En nuestro medio, Delgado (12), en un estudio de 1.827 autopsias realizadas en la sección de Anatomía Patológica de la Universidad de Antioquia, informa de 27 casos de tumores primarios del hígado.

Doctores: Raúl Gutiérrez Cabarcas, Cirujano egresado del INC, Miembro del Comité de Cáncer de la SCC, Miembro de la Soc. Col. de Cancerología; Hernán Olarte, Cirujano integrante del grupo de Gastroenterología del INC; Elvira Castro de Pabón, Patóloga integrante del grupo de Patología del INC, Santafé de Bogotá, D.C. Colombia.

El presente estudio tiene por objeto analizar los diferentes aspectos clínicos y paraclínicos, métodos de diagnóstico y tratamiento y, en lo posible, evaluar los resultados de supervivencia, relacionándolos con otros estudios presentados en la literatura médica.

MATERIAL Y METODOS

El material se deriva de los datos obtenidos en la revisión de autopsias y protocolos quirúrgicos de la sección de anatomía patológica y de los archivos de estadística del Instituto Nacional de Cancerología (INC), durante los años de 1935 a 1975.

Se seleccionaron los casos en los cuales el origen primario del tumor no pudo ser establecido satisfactoriamente, con base en la revisión de las placas histopatológicas.

Figuran 120 casos diagnosticados como tumores malignos primarios del hígado; de estos, en 48 (40%) el diagnóstico fue de impresión clínica, sin que se hubiese realizado ningún procedimiento para su confirmación; 39 casos (32.5%) eran metastásicos; 8 (6.6%) correspondían a enfermedades no tumorales, como hepatitis, cirrosis, enfermedad poli-quística. La revisión histopatológica de los restantes confirma 18 casos de tumores primarios malignos del hígado.

RESULTADOS

De los 18 casos confirmados de tumores primarios malignos del hígado, 11 fueron estudiados por biopsia y 7 por autopsia.

Frecuencia por edad y sexo

Diez pacientes eran mujeres y 8 hombres. El 50% se presentó entre la 5ª y 7ª décadas de la vida, con edades extremas de 4 meses y 75 años (Tabla 1) (Fig. 1).

Tabla 1. Distribución por grupos de edad, de 18 tumores primarios malignos del hígado, en el INC.

Edad en años	Casos	%
< 1 año	1	5.5
1 - 9	1	5.5
10 - 19	1	5.5
20 - 29	0	
30 - 39	3	16.6
49 - 49	1	5.5
50 - 59	4	22.2
60 - 69	5	27.7
70 y más	2	11.1

10 hombres, 8 mujeres.

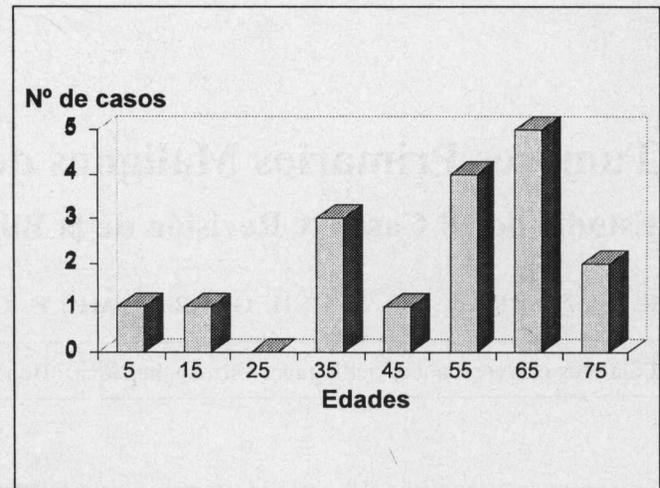


Fig. 1. Distribución por grupos de edad, de 18 tumores primarios malignos del hígado, en el INC.

Síntomas y signos

En todos los casos, el principal signo fue el de hepatomegalia o de masa palpable en el hipocondrio derecho. Como síntomas importantes, anorexia (55.5%), dolor en el hipocondrio derecho (50%), anemia (50%), pérdida de peso (28.8%); otros síntomas y signos asociados, se refieren en la Tabla 2.

Evolución

El promedio fue de 3.6 meses, desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la consulta. En un niño de 4

Tabla 2. Síntomas y signos en 18 tumores primarios malignos del hígado, en el INC.

Síntomas y signos	Casos	%
Masa palpable	18	100.0
Anorexia	10	55.5
Dolor	9	50.0
Anemia	9	50.0
Ictericia	7	38.8
Diarrea	7	38.8
Pérdida de peso	7	38.8
Caquexia	6	33.3
Astenia	6	33.3
Fiebre	5	27.7
Ascitis	3	16.6
Circulación colateral	2	11.1
Hemorragia digestiva y disfagia		

meses de edad, la madre notó la aparición de masa abdominal a los 8 días del nacimiento; histológicamente correspondía a un hepatoma. En la literatura hay descrito 1 caso bien documentado sobre crecimiento intrauterino del hepatoma (13).

Asociación con cirrosis

Cuatro casos (22.2%) se asociaron con cirrosis; 3 de ellos correspondían a hepatoma y 1 a colangiocarcinoma. En zonas geográficas donde la incidencia de Ca. hepático es alta, el hepatoma se relaciona más frecuentemente con cirrosis que el colangiocarcinoma (14). Cabe anotar que en estudios hechos por biopsia no es fácil establecer la asociación con cirrosis, ni el tipo o variedad histológica de ésta: no así en los estudios *post mortem* o de piezas quirúrgicas.

Tipos histológicos

El tumor más frecuente fue el hepatoma o hepatocarcinoma, en 12 casos (66.6%); el colangiocarcinoma, en 3 casos (16.6%), y la variedad mixta, en 2 casos (11.1%).

Otras formas menos frecuentes son, el hemangiosarcoma o el hemangioendoteliosarcoma. Este último se observó en el bazo y en el hígado, pero existe duda sobre cuál de los dos órganos fue el sitio primario (Tabla 3).

Tabla 3. Tipos histológicos de 18 tumores primarios malignos del hígado, en el INC.

Tipos histológicos	Casos	%
Hepatoma	12	66.6
Colangiocarcinoma	3	16.6
Tipo mixto	2	11.1
Hemangiosarcoma o Hemangioendoteliosarcoma	1	5.5

Localización y forma

En 11 casos se estableció la localización del tumor; de éstos, 6 ocupaban el lóbulo derecho, 1 el lóbulo izquierdo y en 4 existía compromiso de ambos lóbulos.

El aspecto macroscópico más frecuentemente observado fue el múltiple nodular o de pequeños nódulos. La forma masiva solitaria o de grandes masas, se observó en dos casos (Figs. 2, 3 y 4).

Hallazgos de laboratorio

Anemia y velocidad de sedimentación acelerada, en el 50% de los casos; la fosfatasa alcalina aumentada por encima de 40 U.K.A., en el 33%; la retención de bromosulfofenoltaleína alterada, en el 38.8% de los casos.

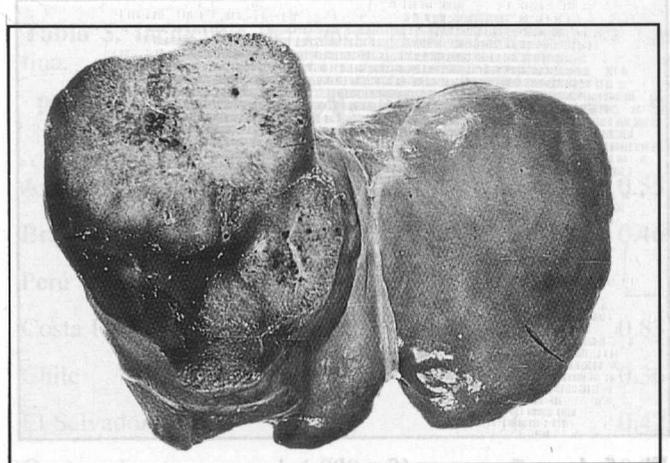


Fig. 2. Cáncer del hígado de aspecto macroscópico múltiple nodular o de pequeños nódulos.

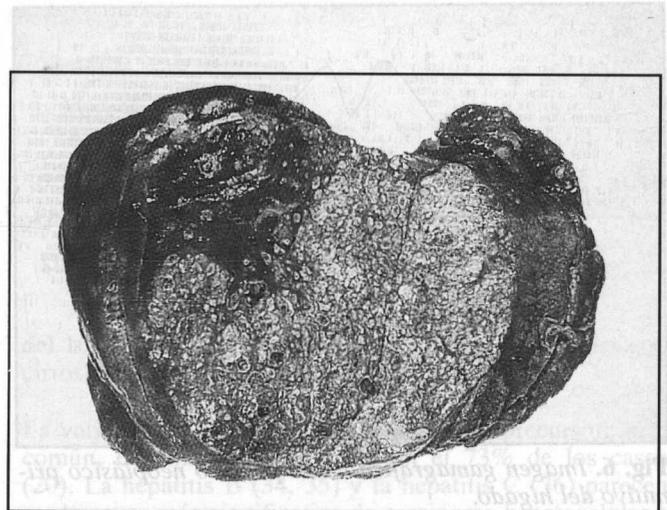


Fig. 3. Cáncer hepático de forma masiva o de grandes masas.

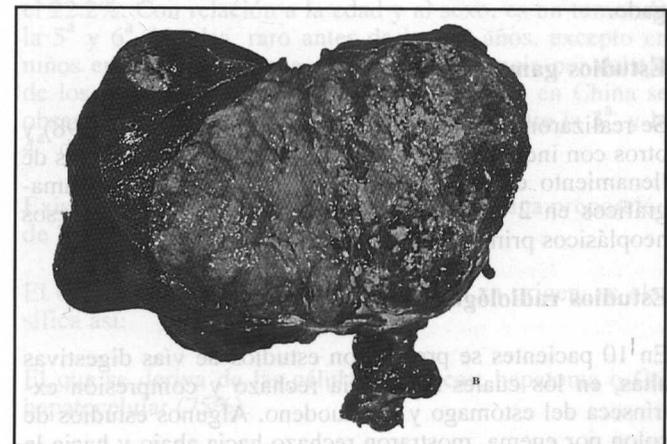


Fig. 4. Otro aspecto de cáncer del hígado de forma masiva o de grandes masas.

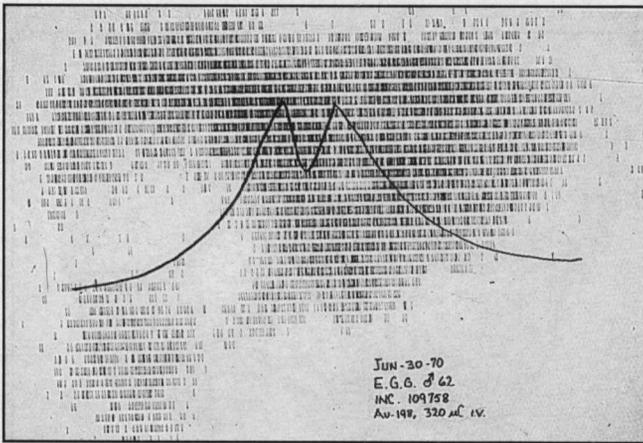


Fig. 5. Imagen gamagráfica de un hepatoma.

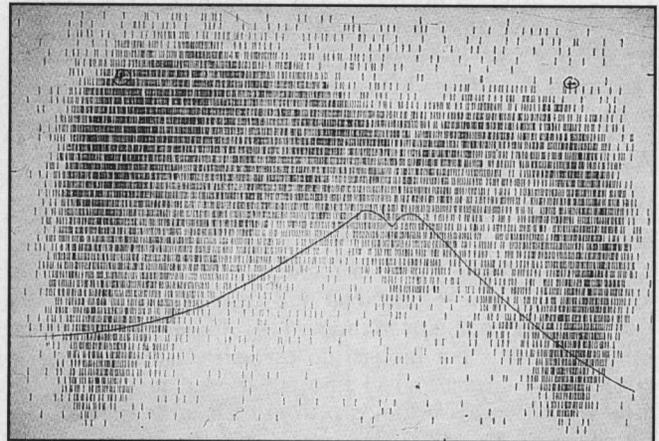


Fig. 7. Otra imagen gamagráfica de un proceso neoplásico primitivo del hígado.

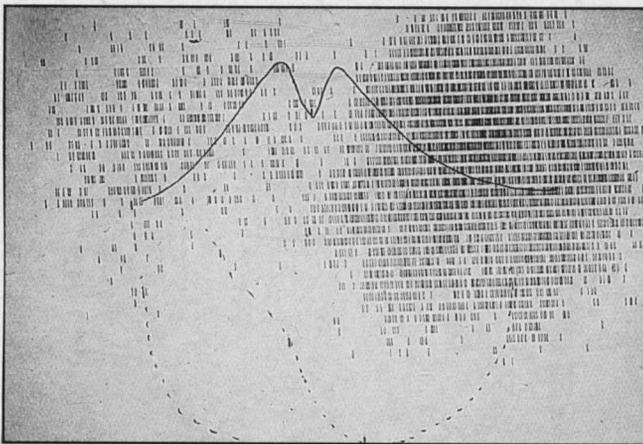


Fig. 6. Imagen gamagráfica de un proceso neoplásico primitivo del hígado.

No se evidenció hipoglicemia en ninguno de los casos estudiados; ésta ha sido descrita como hallazgo de laboratorio importante en los tumores primarios malignos del hígado.

Estudios gamagráficos

Se realizaron en 5 casos, unos con oro coloidal (AU198) y otros con indio iónico. Todos mostraron claros defectos de llenamiento en el hígado, siendo los diagnósticos gamagráficos en 2 casos de hepatoma, y en 3 como procesos neoplásicos primitivos del hígado (Figs. 5, 6 y 7).

Estudios radiológicos

En 10 pacientes se practicaron estudios de vías digestivas altas, en los cuales se aprecia rechazo y compresión extrínseca del estómago y del duodeno. Algunos estudios de colon por enema, mostraron rechazo hacia abajo y hacia la izquierda del ángulo hepático del colon. En ningún caso se practicó arteriografía selectiva.

Metástasis

Se comprobaron metástasis en 4 casos (22.2%). Las localizaciones más frecuentes observadas fueron, ganglios linfáticos del hilio hepático, vena porta por invasión y trombosis tumoral, pulmón, costillas, vértebras y bazo.

Se presentó el caso de un paciente de 68 años, de sexo masculino, quien concomitantemente con un tumor quístico del lóbulo hepático derecho, diagnosticado como hemangioma, presentaba tumefacción en el seno izquierdo que fue interpretada clínicamente como ginecomastia; la extirpación biopsia de dicha masa fue informada como "metástasis de hepatocarcinoma a la glándula mamaria izquierda". La revisión de las placas histopatológicas confirmó dicho diagnóstico.

Tratamiento

Catorce casos (77.7%), fueron declarados intratables desde el principio. En 3 (16.6%), se inició tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia (5 FU-Ciclofosfámid); 1 de estos pacientes permaneció en control por espacio de 18 meses, observándose mejoría subjetiva y disminución de la hepatomegalia. Se le propuso infusión intra-arterial selectiva (arteria hepática) con 5 FU, pero el paciente rechazó el procedimiento.

Finalmente, 1 paciente fue sometido a hepatectomía derecha, quien falleció en el acto operatorio por hemorragia masiva (Tabla 4).

Pronóstico

El promedio de supervivencia para los casos que no recibieron ningún tratamiento fue de 7 meses. En los sometidos a radioterapia o quimioterapia, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa, siendo el promedio de supervivencia de 8 meses.

Tabla 4. Tratamiento efectuado en 18 casos de tumores primarios malignos del hígado, en el INC.

Tipo de tratamiento	Casos	%
Ninguno	14	77.7
Radioterapia más Quimioterapia	3	16.6
Cirugía *	1	5.5

* Fallece en el acto operatorio

DISCUSION

Se anota que la incidencia de los tumores primarios malignos del hígado varía según la ubicación geográfica; así, en Europa corresponde al 1.2% de todos los cánceres, mientras que en los EE.UU. es del 2.5% (2). En ciertas tribus africanas, especialmente las de los bantúes, la frecuencia del cáncer hepático alcanza del 30 al 50% (15).

En América Latina son pocos los datos informados: Hermsilla, en Chile (16), encontró 16 casos en 4.337 autopsias, o sea, el 0.36%; López y Corella en Méjico (17) informan de 37 casos en 6.558 autopsias (0.56%). Sepúlveda (18) presenta 18 casos recopilados en el Hospital de la Nutrición de Méjico. Soares y Marigo del Brasil (19) informan 6 casos en 1.280 autopsias, lo que representa el 0.46%.

Delgado S. (12) en la Universidad de Antioquia presenta 27 casos en 1.827 autopsias, esto es, el 1.48%.

En el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, en 1.699 autopsias durante 20 años, se encontraron 7 casos, lo que representa el 0.41%. En nuestro trabajo en el mismo Instituto, se recopilaron 18 casos, en una revisión de 40 años.

El profesor Jaime de la Hoz, con el doctor Jorge Brieve y cols, en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, publicaron una revisión de 20 años (1966-1985), en 5.870 autopsias, habiendo encontrado 36 casos de tumores primarios malignos del hígado, lo que representa el 0.62%, es decir, 1 caso por cada 160 autopsias.

La Tabla 5 nos muestra los datos comparativos de la incidencia del cáncer hepático en América Latina. A pesar de la alta incidencia de cirrosis en estos países (13.4%), la frecuencia del Ca. hepático es baja (17).

Se ha establecido que la mayoría de los tumores primarios del hígado tienen su origen en hígados cirróticos. Las estadísticas son variables, pero del 60 al 90% de todos los cánceres hepáticos se asocian con cirrosis (2). En países en los cuales la incidencia es baja, la posibilidad de que un hígado cirrótico desarrolle Ca. es del 3 al 10%, mientras que en África y Asia, donde dicha incidencia es alta, la posibilidad del desarrollo de Ca. en un hígado cirrótico es

Tabla 5. Incidencia del cáncer hepático en América Latina.

País	Núm. de autopsias	Incidencia cáncer hepático	%
Argentina	10.193	55	0.55
Brasil	1.280	6	0.46
Perú	—	49	—
Costa Rica	3.000	25	0.83
Chile	4.337	16	0.36
El Salvador	3.791	16	0.42
Guatemala	1.000	7	0.87
México	6.558	37	0.57
Panamá	8.756	26	0.29
Colombia:			
1- Medellín-U. de Antioquia	1.827	27	1.48
2- Bogotá- I.N.C. *	1.699	7	0.41

* 7 casos estudiados por autopsia
Datos de 20 años

del 16 al 51% (14). En general, el 4% de los pacientes con cirrosis desarrollan Ca. hepático (2).

La variedad de cirrosis posnecrótica, es la precursora más común, encontrándose asociada en el 73% de los casos (20). La hepatitis B (34, 35) y la hepatitis C (36) parecen ser la causa más significativa de carcinoma hepatocelular a través del mundo, particularmente en pacientes que padecen antigenemia continua y en los que tienen hepatitis activa.

En nuestro estudio se encontró asociación con cirrosis en el 22.2%. Con relación a la edad y al sexo, es un tumor de la 5^a y 6^a décadas, raro antes de los 50 años, excepto en niños en quienes aparece con cierta frecuencia por debajo de los 2 años (1, 2, 14, 17, 20). En África y en China se observa en grupos de edades más jóvenes, entre la 3^a y la 4^a décadas (14).

Existe predominio en el sexo masculino en una proporción de 7:3 con relación al femenino (17).

El carcinoma primario del hígado según su origen, se clasifica así:

El que se deriva de las células hepáticas, hepatoma o Ca. hepatocelular (75%).

El derivado del epitelio de los conductos biliares intrahepáticos o colangioma maligno, ocurre en el 15% de los casos.

El constituido por células mixtas que combina los dos tipos anteriores se observa en el 5%.

El tumor maligno mesodérmico es raro y le corresponde el 1% de todos los tumores malignos primarios del hígado. Su origen parece ser las células de Kuffer y el endotelio de los vasos sanguíneos; el más frecuente de éstos es el hemangiosarcoma (14, 17). Similar incidencia se observó en el presente estudio.

La tendencia a crecer difusamente, a producir grandes o pequeños nódulos, asociado o no a la cirrosis es la base de la clasificación macroscópica. De las tres formas descritas por Hannot y Gilbert (9), la múltiple nodular corresponde al 66%, la masiva solitaria al 20% y la difusa al 5% (2). Esta clasificación tiene importancia en cuanto al pronóstico de la enfermedad, como nos referiremos más adelante al hablar sobre el tratamiento.

Los tumores hepáticos tienden a crecer en varias formas (21):

1. Crecimiento centrífugo, el cual explica las lesiones nodulares alrededor del tejido tumoral.
2. Por extensión parasinusoidal que implica invasión parenquimatosa.
3. Por diseminación venosa, por invasión de ramas de la porta; la invasión de la vena hepática es menos frecuente.
4. Por metástasis a distancia por invasión linfática o vascular, que se observan en el 48% de los casos. Los sitios más frecuentes son los ganglios linfáticos regionales, pulmones y huesos.

CONCEPTOS ETIOLOGICOS

Los factores etiológicos que se discuten están más relacionados con el hepatoma, ya que los colangiocarcinomas guardan estrecha relación con los originados en las vías biliares.

Cualquier clase de daño hepático que produzca necrosis y regeneración posterior, potencialmente es capaz de producir tumor maligno del hígado (2). Influencias genéticas, ambientales, geográficas, asociadas con infección y otras enfermedades hepáticas son de gran importancia; la dieta, se cree que contribuye al aumento de la frecuencia de Ca. hepático.

Con relación a los factores genéticos, hay varios casos descritos. Hagstrom *et al* (22) informa de la aparición de Ca. hepático en tres hermanos, sin historia de enfermedad hepática previa ni exposición a carcinógenos conocidos. Kaplan y Cole (23) informan 3 casos similares. Burdette (24) sugiere que la influencia ambiental juega un papel de mayor importancia que el factor genético.

Necrosis hepática y hepatoma se han producido experimentalmente en ratas alimentadas con **Aflatoxinas** (2). Es-

tas son metabolitos obtenidos del hongo *Aspergillus flavus* y de ciertas plantas (palmas) como las cicadáceas. Otro grupo de hepatocarcinógenos se ha encontrado en glicósidos obtenidos de la nuez, de alcaloides de la senecia y del género heliotropo; el género senecio comprende cerca de 1.000 especies, y el extracto de sus plantas es usado ritual y medicinalmente por muchas tribus del mundo. Se ha observado hepatoma en algunas de estas tribus que ingieren alimentos contaminados con semillas de algodón (2, 23-25).

La radiación ha sido establecida como factor carcinógeno, la hepatitis postirradiación es una complicación bien conocida. Moore y Ferrante (26) reportan 1 caso de hepatoma que ocurrió 20 años después de irradiación hepática a un hemangioma.

El hígado es relativamente resistente a la irradiación, pero por encima de 4.000 rads se comienza a observar hepatitis. Factores como la dosis, la duración, el estado proliferativo de la célula y el estado nutricional, tienen un papel importante.

El Thorotrast (dióxido de thorio) ha sido relacionado con el hepatoma y el hemangioendoteliosarcoma. El oro coloidal radiactivo usado para gamagrafías hepáticas experimentalmente en ratas y perros, ha producido daño hepático, cirrosis y hepatoma (26). El uso de fósforo radiactivo para tratamiento de la policitemia vera, se ha relacionado con la aparición del hepatoma en el hombre (26).

Otros factores por considerar en la etiología del Ca. hepático son:

Infestación parasitaria del hígado, daño hepático por arsenicales y tetracloruro de carbono y la hemocromatosis; la asociación con quistes hidatídicos es rara.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en una **buena historia clínica**, anotando los antecedentes de enfermedades hepáticas previas, y los otros factores ya enunciados, seguidos por un minucioso examen físico; además, debe existir la sospecha por parte del clínico, en todo paciente con síntomas de dolor en la zona alta del hemiabdomen derecho, pérdida de peso, anemia, diarrea, síntomas digestivos inespecíficos y la aparición de una masa palpable en el hipocondrio derecho.

Una manifestación poco frecuente es la **hipoglicemia** (2), y se atribuye a un aumento de glucógeno hepático; ocurre en el 30% de los pacientes con Ca. hepático (14). Hay 1 caso descrito de fibrosarcoma del hígado, con marcada y recurrente hipoglicemia (27). Muchos tumores retroperitoneales, mediastinales y mesodérmicos, producen hipoglicemia; se presume que el mecanismo de producción de ésta, sea por un aumento del depósito de glucógeno y utilización de glucosa por la masa tumoral (27). De 37 casos de carcinoma primario del hígado, en 1 se encontró hipoglice-

mia (17). La presencia de **alfa-feto-proteína (AFP)** en el suero de pacientes con Ca. hepático, parece ser el primer cambio bioquímico-inmunológico (2). La AFP es un componente normal del suero fetal, pero sus niveles son bajos al nacimiento y descienden gradualmente hasta desaparecer. Únicamente aparece en el suero de adultos en tumores embrionarios de los testículos y los ovarios, y en el carcinoma primario del hígado (28). En 1963 Abelev demostró AFP en el suero de ratones con hepatoma inducido experimentalmente. Posteriormente en 1964, se encontró una proteína similar en pacientes con hepatoma; desde entonces se propuso su uso como prueba serológica para el diagnóstico de la enfermedad (29). En el seguimiento intensivo de bantúes con hepatoma, se determinó AFP en 300 casos, siendo la positividad del 78% (28). Un estudio similar realizado en 813 individuos de varios centros africanos, informa positividad del 75% para AFP en Ca. hepático. La especificidad parece ser alta y no es afectada por factores raciales ni geográficos (29). La enfermedad cirrótica con aumento progresivo de AFP y de la fosfatasa alcalina o un deterioro rápido de la función hepática, son los indicios más confiables para sospechar una neoplasia hepática maligna.

La **gamagrafía** del hígado es otro medio de diagnóstico utilizado. De 22 pacientes en los cuales se realizó dicho estudio, en 18 hubo defectos de llenamiento compatibles con tumor primario maligno del hígado, lo que representa el 81%; relacionando las gamagrafías con el tamaño y distribución del tumor, hubo falla para reconocer compromiso de ambos lóbulos en el 50% de los casos (20). En ninguno de los pacientes se practicaron estudios de ecografía, TAC, por carecer de este importante recurso diagnóstico. Tiene su limitación cuando hay pequeñas lesiones menores de 2 cm, las cuales no se visualizan por la técnica corriente; además, brinda poca información acerca del origen y naturaleza de la lesión.

Estudios comparativos de la gamagrafía hepática con la determinación de AFP mostraron títulos de esta última por encima de 200 nanogramos (normal, 30 ng/mL) en 21 de 27 casos; en 3 de ellos, la gamagrafía fue negativa; se recurrió a la arteriografía selectiva que mostró zonas de hipervascularización; 22 de los 27 casos, mostraron francos defectos de llenamiento intrahepático, con AFP negativa en 4 pacientes. La aproximación diagnóstica de ambos procedimientos en casos de tumores primarios malignos del hígado es del 93% (30). Se ha demostrado que los niveles de AFP tienen importancia pronóstica, siendo más favorable para aquellos que tienen AFP negativa (37, 38).

Los **estudios angiográficos** (Fig. 8) brindan información complementaria a la de la gamagrafía, y nos permiten obtener datos como tamaño, localización, naturaleza de la lesión, anatomía y patrón vascular del hígado, datos importantes para indicar un tratamiento adecuado (20). Recientemente la hepatoangiografía, seguida de la inyección de un agente radiactivo, ayuda a establecer la naturaleza de la lesión. Los **radiofármacos** que muestran afinidad por el tumor, tales como la seleniometonina 75, Ga67 citrato y



Fig. 8. Angiografía hepática.

Yb69, se han utilizado, pero su uso no ha sido aún bien establecido (31).

La **ecografía** (Fig. 9) ha remplazado a los estudios con radioisótopos porque muestra mayor sensibilidad y especificidad. De igual forma la tomografía computarizada (Figs. 10, 11 y 12), con fotografía arterial (39) o tomografía dinámica e imagen por resonancia magnética, sumadas a la angiografía, han permitido diagnósticos más tempranos y, por lo tanto, tratamientos quirúrgicos con documentación de las lesiones desde el preoperatorio, sobre su tamaño, extensión a las venas porta y hepática, compromiso de los lóbulos hepáticos, y el claro delineamiento de los tumores.

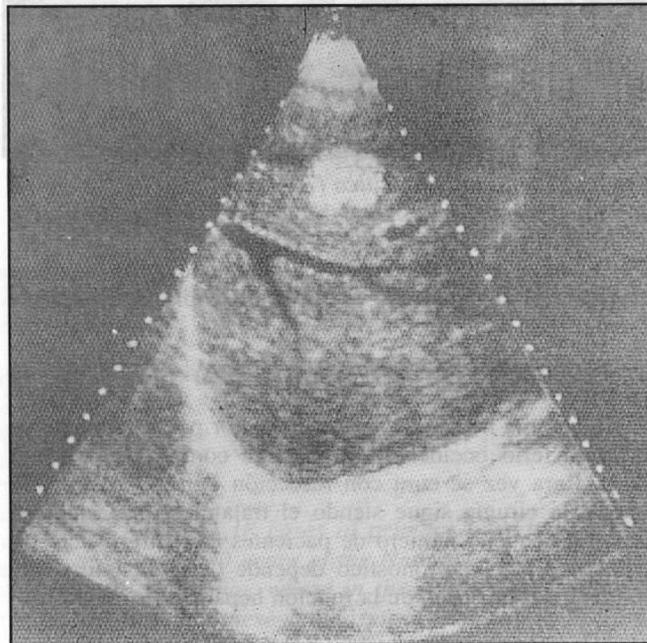


Fig. 9. Ecografía hepática.

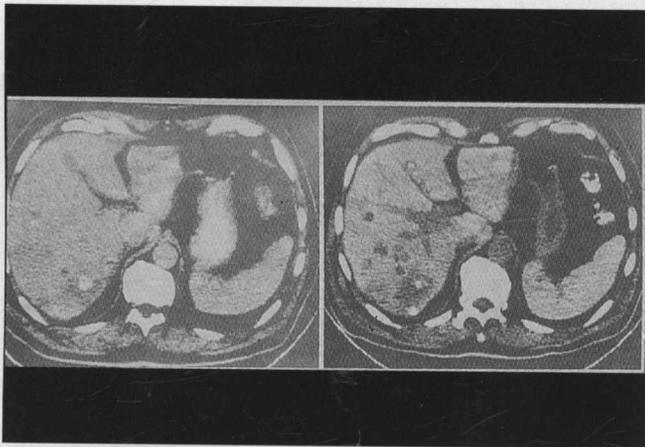


Fig. 10. Tomografía hepática (TAC).



Fig. 11. Tomografía hepática (TAC).

Finalmente, la **biopsia hepática** percutánea, por laparotomía y recientemente por video-laparoscopia, confirman el diagnóstico.

PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

El carcinoma hepatocelular es un tumor poco frecuente en el hemisferio occidental, y bastante común en Africa y Asia. Rara vez se cura con resección quirúrgica; sin embargo, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para un pequeño número de pacientes con enfermedad localizada (34). El pronóstico depende de la magnitud del tumor y del trastorno de la función hepática.

Las terapéuticas de alternativa, cuando la resección no es posible, se utilizan como ensayos clínicos. Dichos ensayos

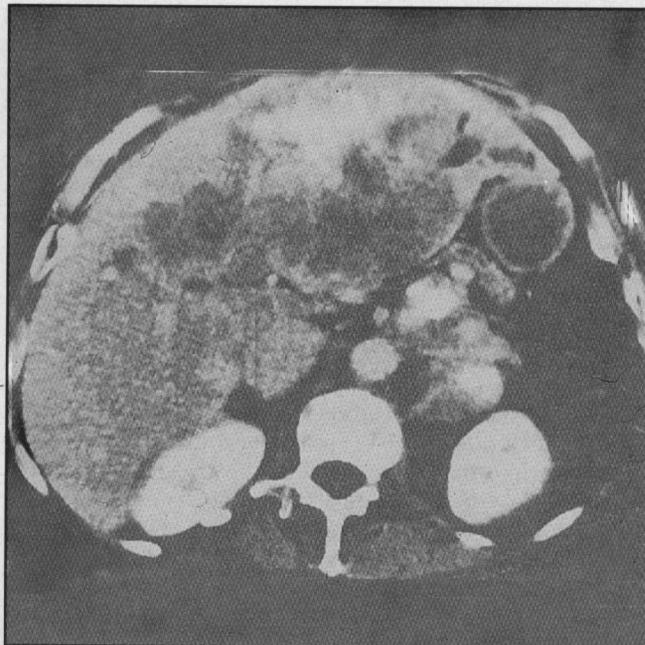


Fig. 12. Tomografía hepática (TAC).

evalúan la eficacia de la quimioterapia sistémica o de infusión, ligadura de la arteria hepática, embolización con catéter intraarterial y el uso de lipiodol, en asocio con la inyección percutánea de etanol, anticuerpos marcados con isótopos radiactivos y combinados con resección quirúrgica y/o radioterapia. Se han descrito remisiones extensas en algunos estudios que emplean estos procedimientos (34).

El pronóstico es muy pobre, con supervivencia de 5 a 12 meses, dependiendo del tamaño, forma macroscópica, presencia o no de metástasis y el tipo de tratamiento efectuado.

Fuera de la hepatectomía, las otras formas de tratamiento son prácticamente paliativas. La radioterapia y quimioterapia utilizadas no han mostrado mayor beneficio. Los resultados con quimioterapia regional a base de 5FU y metotrexate son desalentadores y los beneficios de la infusión son de muy corto plazo (3 semanas). (20).

En un estudio de 127 casos tratados con radioterapia y/o quimioterapia, el promedio de supervivencia fue de 3 a 4 meses a partir del diagnóstico. Los mejores resultados se obtuvieron con la infusión intra-arterial de metotrexate por largo plazo; otros agentes quimioterápicos utilizados son, ciclofosfamida, mitomycin, 5FU, vincristina y 6MCP (15).

Para la forma localizada de grandes masas, con nódulos satélites y sin metástasis, el tratamiento adecuado es la hepatectomía (lobectomía hepática); la presencia de cirrosis no contraindica la resección hepática. En las variedades difusa y múltiple nodular, el tratamiento es radioterapia y/o quimioterapia (20).

D'Hard informa supervivencia del 50% a 5 años después de resecciones hepáticas en 4 casos de hepatoma (30); Curutchet (20) en 6 hepatectomías realizadas (4 derechas y 2 izquierdas) presenta supervivencias de 31 y 33 meses. La experiencia con lobectomías hepáticas comienza con Pack y Barker (32). En un período de 20 años (1950-1970) hay reportadas en la literatura 53 lobectomías hepáticas (30 derechas y 23 izquierdas), con supervivencia de más de 3 años (30).

Finalmente, se utiliza la alternativa de trasplante hepático en casos avanzados sin metástasis; el doctor Joseph Fortner en el *Memorial Hospital* ha realizado 5 trasplantes hepáticos en casos de Ca. primario del hígado; todos han fallecido por infección secundaria debido a la terapia inmunosupresora (33).

El paciente con Ca. hepático que es hallado quirúrgicamente incurable, tiene una expectativa de vida corta, de 3 a 4 meses. Este promedio es similar a lo relatado por otros autores (20).

Opciones de tratamiento

Tumores localizados reseables. La cirugía es de elección, con resecciones segmentarias (trisegmentarias, 80%) dando supervivencias de 5 años en el 10 al 30% de los casos, especialmente en la variedad fibrolamelar. La cirrosis o la hepatitis crónica activa pueden contraindicar la resección, pero no contraindican los trasplantes hepáticos en pacientes seleccionados (40, 41).

Las recaídas posquirúrgicas son altas, y cuando esto ocurre, se emplean terapias sistémicas, infusión, embolización y otras alternativas ya descritas. No hay información de que el uso de estos procedimientos aumente la supervivencia.

Tumores localizados no reseables. No existe ninguna terapia estándar para la enfermedad irresecable. Los ensayos clínicos incluyen quimioterapia sistémica, regional, irradiación externa, anticuerpos marcados y, además, ligadura de la arteria hepática, embolización con lipiodol e inyección percutánea con etanol. No debe existir deterioro de la función hepática ni evidencia de trombosis portal para adoptar estas indicaciones.

En pacientes con la variedad fibrolamelar, un trasplante hepático puede ofrecer una opción de tratamiento aceptable (41, 42).

Tumores avanzados. No existe terapia estándar en el cáncer hepático avanzado; los pacientes que lo sufren deben ser considerados candidatos para ensayos clínicos que exploren la utilidad de productos biológicos y nuevos medicamentos antitumorales (pruebas en fases) o combinaciones medicamentosas existentes, radiosensibilizadores y radioterapia. A veces es posible obtener paliación con estos ensayos.

CONCLUSIONES

En todo paciente mayor de 40 años, con historia de enfermedad hepática, fiebre, pérdida de peso, anorexia, dolor en la parte alta del hemiabdomen superior, la aparición de una masa palpable en el hipocondrio derecho, con deterioro de la función hepática, alteración de la fosfatasa alcalina y elevación de la AFP, debe sospecharse la presencia de un tumor maligno del hígado, y hay que realizar los estudios de laboratorio, ecografías, TAC, resonancia magnética, arteriografía y gamagrafía, complementados con la punción biopsia dirigida con TAC o ecografía y, en algunos casos, la video-laparoscopia para una confirmación histológica.

Se recalca la importancia de una prueba que brinde seguridad diagnóstica en etapas tempranas, tal como la determinación de la AFP.

La alteración de las pruebas funcionales hepáticas, no necesariamente es índice de enfermedad tumoral, ya que está relacionada con la enfermedad hepática asociada.

En vista de los prometedores resultados de la resección hepática, no se debe escatimar esfuerzo alguno para lograr un diagnóstico temprano y brindar la oportunidad quirúrgica de un procedimiento radical, cuando éste sea factible.

La poca frecuencia de este tumor, nos lleva a la necesidad de entender mejor su historia natural, patología y pronóstico, y establecer un plan lógico de tratamiento.

El cáncer hepático es una neoplasia agresiva por su alta mortalidad.

Tiene una conocida distribución geográfica y unos factores epidemiológicos importantes.

Su relación con HBV, establece el concepto epidemiológico de prevención que sugiere la vacunación con HBV.

Su tratamiento es esencialmente quirúrgico.

Las respuestas a terapias adyuvantes no son muy alentadoras.

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos a las secciones de Estadística, Anatomía Patológica y Medicina Nuclear del I N C, por su colaboración en la elaboración del presente trabajo.

ABSTRACT

We have analyzed 18 cases of primary liver tumors seen over a period of 40 years at the National Cancer Institute in Bogotá, Colombia, where in the past 20 years the autopsy incidence of these neoplasms is 0.41%.

The rate of association with liver cirrhosis reaches 22.2%. Half (50%) occurred in patients in ages between the fifth and seventh decades of life.

The most frequently observed tumor was the hepatoma or hepatocellular carcinoma (66.6%); discussion is centered primarily on this type of tumor.

Average survival in patients that received chemotherapy and radiotherapy was 8 months.

Our data do not differ much from the data reported in the medical literature.

Our discussion emphasizes etiopathogenic factors, diagnostic methods, prognostic criteria, and adequate and timely treatment.

REFERENCIAS

- Steiner P E, Edmonson: Primary Carcinoma of the liver. A Study of 100 cases among 48.900 necropsies. *Cancer* 1964; 7: 462
- Pack G T, Islami A H: Tumors of the liver. Recent Result in cancer Reseach. Springer-Verlang, Berlin. H. New York, 1970
- Forster. In: Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie. Leipzig 1836. Citado por Herxheimer
- Rokitansky C A: Manual of Pathological Anatomy. London; Edward 1849
- Virchow: Cita tomada de G T Pack, A H Islami
- Keish and Kiener P L: Contribution a L'etude de L'adenome du foie". *Arch Physiol* 1876; 25: 622
- Sabourin. Citado en: Pack GT, Islami A H (2)
- Wegelin K: Uber das adenokarzinom und adenomn der leer. *Virchows Arch* 1905; 179: 95-113
- Hannot V, Gilbert A: Etudes sur les maladies du Foie. Paris Asselin et Houzeau, 1888
- Eggel H: Uber das rinare carcinoma des leer. *Beitr Path Anat* 1901; 30: 506
- Yamagiwa K, Virchows Arch 1911; 206: 457-76
- Delgado S: Carcinoma primario del hígado. *Antioq Méd* 1963; 13: 107-42
- Wilbur D L, Wood D A: Primary Carcinoma of the liver. *Ann Int Med* 1944; 20: 453-85
- Hugh A, Edmondson: Tumors of the liver and intrahepatic BileDucts. Armed Forces Institute of Pathology. Washington D.C., 1958
- Geddes E, Falkson G: Malignant Hepatoma in the Bantu. *Cancer* 1970 Jun; 25: 1.271-8
- Hermosilla D F, Guttman B: Cáncer primitivo del Hígado. *Rev Méd Chile* 1950; 78: 600-1
- López-Corella, Ridaura C: Primary carcinoma of the Liver in Mexican Adults. *Cancer* 1968 Spt; 3: 678-85
- Sepúlveda B: Carcinoma del Hígado. *Rev Inv Clín* 1954; 6: 283-314
- Soares H, Maringo C: Hepatoma consideracoes clínico paológicas sobre un caso con metastasis Caseas. *Arq Hosp Santa Casa de Paulo* 1957; 3: 71-92
- Curutchet H P, Ters O, Kay S: Primary Liver Cancer. *Surgery* 1971 Sep; 70 (3) 476-9
- Schwartz L: Principles of surgery. McGraw Hill Boob Comp, A Blakiston Publications, 1989
- Hagstrom R, Thurman D: Primary Hepatocellular Carcinoma in three Male Siblings. *Cancer* 1968 Jul; 22 (1): 142-50
- Kaplan L, Cole S: Fraternal Primary Hepatocellular carcinoma in three male adult siblings. *Am J Med* 1911; 39: 305-11
- Burdette W J: Primary Hepatoma. Salt Lake City, Univ Utah Press, 1965
- Butler W H, Barnes J M: Toxic effets of groundnut-meal containing aflataxin to rats and guinea-pigs. *Brit J Cancer* 1963; 17: 699-710
- Moore T A, Ferrante W A: Hepatoma Occurring two decadas after hepatic irradiation. *Gastroenterology* 1976; 71: 128-32
- Dharam P, Alrenga: Primary fibrosarcoma of the liver. *Cancer* 1975; 36: 446-9
- Purves L R: Bersohn I, Geddes W E: Serum Alpha-Feto Protein an primary cancer of the liver in man. *Cancer* 1970; 25: 1.261-79
- O'Conor G T, Tatarinov Yu S, Abelev G I: A Collaborative study for the Evaluation of a Serologic Test for Primary Liver Cancer. *Cancer* 1970 May; 25: 1091-8
- Norihisa T, Tamio A, Kinichi H: Comparison of Alpha Feto- Protein Radioimmunoassay Method and liver scanning for Detecting primary Hepatic Cell Carcinoma. *Cancer* 1975; 36: 466-70
- Hisada K, Tonami N: Intravenous radioisotope hepatoangiography in Clinical Dynamid Studies with D Radionuclides. In: N. Millard et al, Eds, New York. Appleton Century Crofts. 1972, p. 285
- Pack G T, Baker H W: Total Right hepatic Lobectomy, report of case. *Ann Surg* 1953; 139: 253
- Fortner J G. Baetti, Shiu, Kawano: Orthotopic and heterotopic Liver homografts in man. *Ann Surg* 1970; 172: 23
- Di Bisceglie A M, Rustgi V K, Hoofnagle Jh et al: NIH Conference: Hepatocellular carcinoma.. *Ann Inter Med* 1988; 108 (3): 390-401
- Blumberg B S, Larouze B, London W T et al: The relation of infection with hepatitis B agent to primary hepatic carcinoma. *Am J Pathol* 1975; 81 (3): 669-82
- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328 (25): 1797-1801
- Stillwagon G B, Order S E, Guse C et al: Prognostic factors in unresectable hepatocellular cancer: Radiation Therapy Oncology Group study 83-01. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(1): 65-71
- Izumi R, Shimizu K, Kiriyaama M et al: Alpha-fetoprotein production by hepatocellular carcinoma is prognostic of poor survival. *Surg Oncol* 1992; 49(3): 151-55
- Karl R C, Morse S S, Halpert R D et al: Preoperative evaluation of liver resection: appropriate CT imaging. *Ann Surg* 1993; 217(3): 226-32
- Starzl T E, Koep L J, Weil R et al: Right trisegmentectomy for hepatic neoplasms. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150(2): 208-214
- Venook A P: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 1994; 12(6): 1323-34
- Iwatsuki S, Starzl Te, Sheahan D G et al: Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991; 214(3): 221-9

Apéndice**CLASIFICACION T N M (AJCC) PARA EL CA. HEPATICO**

- Tx: No puede evidenciarse tumor.
- To: No hay evidencia de tumor primario.
- T1: Tumor solitario, con 2 cm o menos de diámetro, sin invasión vascular.
- T2: Tumor solitario con 2 cm o menos de diámetro mayor, con invasión vascular; o tumores múltiples limitados a un lóbulo, ninguno con más de 2 cm de diámetro mayor, sin invasión vascular; o tumor solitario, con más de 2 cm de diámetro mayor, sin invasión vascular.
- T3: Tumor solitario con más de 2 cm de diámetro mayor, con invasión vascular; o tumores múltiples limitados a un lóbulo, cualquiera de ellos mayor de 2 cm, con o sin invasión vascular.
- T4: Tumores múltiples en más de un lóbulo; o tumor (es) que comprometa(n) una división principal de la (s) vena (s) porta o hepática.
- Nx: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
- N1: Metástasis linfática regional.
- Nota: Los ganglios linfáticos regionales son hiliares (ligamento hepatoduodenal, otros ligamentos, ganglios hepáticos y periportales). También se incluyen los ganglios de la vena cava inferior, la arteria hepática y la vena porta. Cualquier com-

promiso más allá de estos ganglios se considera como metástasis y debe ser clasificado como M.

Mx: No pueden evaluarse las metástasis.

MO: No hay metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia evidentes.

Las metástasis ocurren más frecuentemente a los huesos y a los pulmones.

ESTADOS (evolutivos)

E.I: T1N0MO

E.II: T2N0MO

E.III: T1N1MO; T2N1MO; T3N0MO; T3N1MO

E.IV (A): T4, cualquier N, MO

E.IV(B): Cualquier T y N con M1

Para fines de tratamiento, el cáncer hepático se clasifica en:

Localizado resecable: (T1, T2, T3 y T4, NO, MO)

Localizado no resecable: (T2, T3 y T4, NO, MO). Aunque parezca estar limitado al hígado, la resección quirúrgica total del tumor no es posible anatómicamente.

Avanzado: Cualquier T, N1, M1.