

Hepatocarcinoma: patología maligna de mal pronóstico

Pedro T. Argüello, Rosario Albis, Jorge Escovar, Andrés Muñoz, Jairo Gaitán, Mario Rey, John Villamizar, Ricardo Oliveros

Resumen

El hepatocarcinoma es el tumor primario hepático más frecuente, cuyo pronóstico está ligado a la detección temprana. Su asociación con el daño hepatocelular producido por la infección crónica del virus de hepatitis B y C, obligan a establecer seguimientos estrictos en estos pacientes.

Hasta el momento, el tratamiento quirúrgico mediante la resección completa del tumor ha demostrado ser la mejor alternativa con intención curativa para el hepatocarcinoma, sin embargo esta posibilidad está limitada a unos pocos pacientes, debido a la detección tardía de estos tumores, que en su inicio son indolentes y asintomáticos. De igual manera la coexistencia de enfermedad hepática crónica, contraindica en muchos casos la posibilidad de resección por el alto riesgo de falla hepática. En esta revisión se muestra la incidencia de este tumor en nuestro medio, mostrando su distribución, formas de presentación y características clínicas, con el fin de estimular su detección temprana y tratamiento.

Palabras claves: hepatocarcinoma, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, enfermedad hepática crónica.

Summary

The hepatocarcinoma is the most frequent primary hepatic tumor which prognostic is related to the early detection. The association between chronic hepatocellular damage by human hepatitis virus B and C, forces to establish strict follow up in these patients.

Until now, the surgical treatment by means of the complete resection of the tumor has demonstrated to be the best alternative with healing intention for the hepatocarcinoma, however this possibility is limited to some few patients, due to the late detection of these tumors that are non-symptomatic in their beginning. In a same way the coexistence of chronic hepatic illness, contraindicates in many cases the resection possibility for the high risk of liver failure.

In this revision, the incidence of this tumor is shown in our hospital, as well as its distribution, presentation forms and clinical characteristics, with the purpose of stimulating its early detection and treatment.

Key words: hepatocarcinoma, hepatitis virus B, hepatitis virus C, chronic hepatic disease.

Rev Colomb Gastroenterol 2003;18:153-157.

El carcinoma hepatocelular constituye la primera neoplasia primaria maligna del hígado. A pesar de los progresos en el conocimiento de su historia natural y patogénesis, esta enfermedad sigue siendo una patología agresiva con una alta mortalidad.

Su incidencia ha sido reportada en aumento, con áreas específicas de alta presentación. La incidencia anual en el mundo entero de nuevos casos de hepatocarcinoma por año es de un millón de pacientes (1). Su etiología se encuentra estrechamente ligada a la infección crónica por el virus de hepatitis B y C, en cuyo caso, por la historia natural de estos pacientes infectados con larga evolución, el hígado es lesionado desarrollando cirrosis. El mecanismo por el cual se desarrolla la neoplasia es desconocido hasta el

momento. Existen otros factores concomitantes que agravan y acortan el período de tiempo de su aparición, como lo es la presencia de cirrosis y alcoholismo en pacientes con hepatitis. El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma posterior al diagnóstico de hepatitis B es de aproximadamente 0,5% - 1% por año (2), esta incidencia aumenta en casos de hepatitis C, en los cuales llega hasta 5% por año (3). En regiones con alta incidencia de infección por virus de hepatitis, los programas de seguimiento estricto con marcadores tumorales y radiología, permiten hacer una detección más temprana de estas lesiones, con lo cual es posible obtener un mejor resultado en la sobrevivencia.

Sin embargo, el hepatocarcinoma tiene varias formas de presentación clínica. Su aparición no siempre está ligada al antecedente de infección viral del hígado o a la cirrosis. En Africa, la forma de presentación más frecuente, es la aparición de grandes masas que ocupan el cuadrante superior derecho del abdomen, con compromiso del parénquima hepático sin

Pedro Tomás Argüello Arias, MD. Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva. Especialista en Cirugía Hepatobiliar. Instituto Nacional de Cancerología - Memorial Sloan Kettering Cancer Center. **Rosario Albis, MD., Jorge Escovar, MD., Andrés Muñoz, MD., Jairo Gaitán, MD., Mario Rey, MD., John Villamizar, MD., Ricardo Oliveros, MD.** Miembros del Departamento de Cirugía Gastrointestinal del Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, D.C.

Correspondencia: ptaguello@hotmail.com

evidencia de enfermedad extrahepática o bilobular, a pesar de su gran tamaño. También se ha descrito la presencia de abdomen agudo con hemoperitoneo, secundario al estallido de esta lesión (4).

La aparición del hepatocarcinoma en pacientes sin antecedentes de hepatitis o cirrosis, constituye una enfermedad devastadora, de rápida evolución y alta mortalidad. Al no existir factores de riesgo para su seguimiento, estos pacientes presentan al momento del diagnóstico, un alto porcentaje de enfermedad avanzada intrahepática y extrahepática que contraindican la posibilidad de ofrecer tratamiento quirúrgico.

Hasta el momento, el tratamiento quirúrgico ha demostrado ser la mejor alternativa con intención curativa para el hepatocarcinoma. Con el establecimiento de programas de detección temprana, los cuales han permitido detectar lesiones de 1 a 2 cm de diámetro, se han propuesto nuevas técnicas para su tratamiento. La crioblación y fulguración con microondas o radiofrecuencia, de estas lesiones ha sido reportada como una opción con resultado curativo en pacientes con hígados crónicamente enfermos. Esta indicación terapéutica debe observarse con cuidado, ya que se realizaría en aquellos pacientes con enfermedades concomitantes o deterioro severo de la función hepática, de tal manera que la resección quirúrgica constituye un gran riesgo de mortalidad intraoperatoria y postoperatoria.

Existen tres conductas en el abordaje del hepatocarcinoma que prevalecen sobre las demás. La primera es la imposibilidad de dar manejo quirúrgico, la cual corresponde a 42,9% - 51,3% de los casos. La segunda, es el manejo con quimioterapia, que corresponde a 17,7% - 27,3%. Y la tercera, es el manejo quirúrgico, que corresponde a 21,4% - 39,4% con un beneficio en la sobrevida entre 20% - 45%.

El tratamiento adecuado, instaurado en los estadios tempranos ofrece la posibilidad de mejorar la sobrevida. Por esta razón, es importante la detección de pequeñas lesiones mediante métodos radiológicos y marcadores tumorales. La sensibilidad y especificidad de los estudios radiológicos convencionales ofrecen la posibilidad de su implementación en el seguimiento de pacientes con riesgo. Es preciso conocer la utilidad de estos métodos para establecer el algoritmo de diagnóstico mediante estudios que no solo permitan la ayuda diagnóstica, sino que también ayuden en la evaluación de resecabilidad de una lesión. Así mismo, se debe conocer su sensibilidad cuando se aplican en hígados enfermos y su diferencia en el estudio de hígados sanos. En la Tabla 1 se muestra la sensibilidad y especificidad de estos métodos radiológicos.

La medición de marcadores tumorales ayuda en la confirmación del diagnóstico. La alfa feto proteína

Tabla 1. Sensibilidad de diferentes técnicas diagnósticas en masas hepáticas.

	Tamaño lesión (cm)	TAC	Angiografía	US abdominal	US Intraop.
Hígado No Cirrótico	< 1	50,0	16,6	50,0	66,6
	1 - 3	54,5	36,3	72,7	100
	>3	92,5	88,8	96,2	100
Hígado Cirrótico	< 1	0,0	20,0	20,0	60,0
	1 - 3	42,1	57,8	73,6	100
	> 3	80,0	80,0	100	100

es una proteína producida en el hepatocito del feto humano, cuyos niveles descienden progresivamente después del nacimiento. Su elevación significa la presencia de células hepáticas inmaduras, lo que establece una utilidad diagnóstica por su sensibilidad en presencia de hepatocarcinoma. Se ha tomado como valor diagnóstico la elevación por encima de 200 UI/L o 10 mg/dL. Setenta y cinco por ciento de los pacientes con hepatocarcinoma tienen niveles por encima de 10 mg/dL (5).

Colombia es clasificada como una zona de muy baja incidencia para hepatocarcinoma, como quiera que los reportes de presentación indican menos de 5 casos por 100.000 habitantes (6). Es importante reconocer que en nuestros pacientes el tiempo de diagnóstico y el momento de recibir tratamiento juegan un papel importante en el momento de evaluar la sobrevida global. En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) el hepatocarcinoma constituye la quinta causa de consulta por enfermedad maligna del tracto digestivo (Figura 1). Como centro de referencia nacional el INC atiende en la mayoría de los casos pacientes referidos de otras instituciones, esto influye en el tiempo en el cual el paciente es evaluado para recibir tratamiento. En el presente estudio se pretende mostrar la incidencia y realidad de esta enfermedad en nuestro medio, con el objeto de crear conciencia acerca de la importancia del diagnóstico y tra-

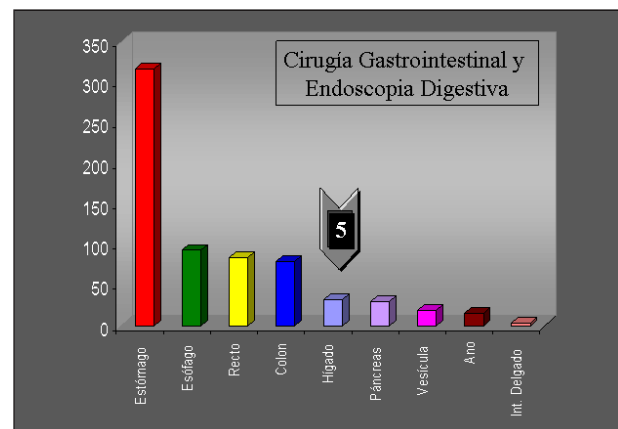


Figura 1. Incidencia de cáncer gastrointestinal en el Departamento de Cirugía Gastrointestinal del INC.

tamiento oportuno a fin de mejorar la sobrevida de los pacientes con esta enfermedad.

Materiales y métodos

Durante el período de enero de 1995 a diciembre de 2000 se recolectaron las historias clínicas de los pacientes remitidos a nuestra institución con diagnóstico de hepatocarcinoma. Se examinaron las variables de edad, sexo, tiempo de evolución de síntomas, presencia de factores de riesgo como infección por virus de hepatitis B y C, cirrosis. Se estableció el número, tamaño y localización de las lesiones, la clasificación tumoral según TNM (7). Los datos fueron analizados con el programa de estadística SPSS para Windows®, Ver. 9 de Microsoft. El tiempo de sobrevida se estableció mediante seguimiento de los pacientes o contacto telefónico con familiares de los pacientes y las curvas de sobrevida se obtuvieron mediante el método de Kaplan Meier.

Resultados

En un período de tiempo de cinco años se encontraron 42 pacientes, la distribución por sexo fue 15 mujeres (35,7%) y 27 hombres (64,3%). La edad promedio fue de 50,9 años \pm 22,4 (con un rango entre 4 - 81 años). El promedio en tiempo de evolución de los síntomas fue de 5,4 meses, y el síntoma más frecuente, la presencia de dolor en el cuadrante superior derecho (61%). De acuerdo con la localización anatómica de las lesiones, el lóbulo derecho fue el más afectado. Cincuenta y nueve por ciento de las lesiones se localizaron en el lóbulo derecho, 24% en el izquierdo y en 17% de los casos presentó compromiso bilobular. De acuerdo con la distribución anatómica por segmentos establecida por Cuinaud, los segmentos centrales (IV, V, VIII) fueron los más comprometidos por las lesiones, en un 63,3% (Figura 2). Esta localización del compromiso tumoral, confiere

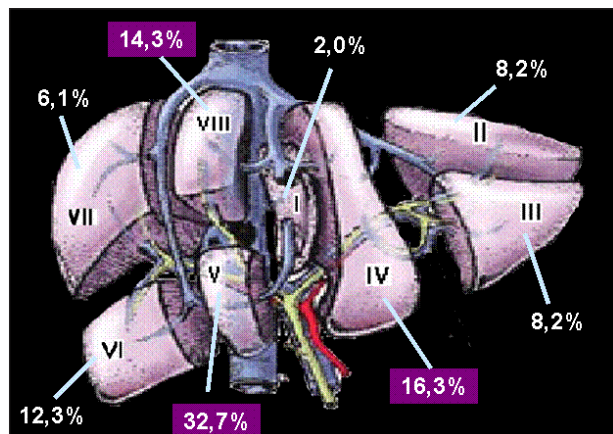


Figura 2. Distribución segmentaria de las lesiones.

un pobre resultado al momento de planear la cirugía resectiva, por el compromiso del sistema venoso portal y el tracto biliar en forma bilateral.

De acuerdo con el diagnóstico histológico de los tumores, la variedad histológica más frecuente fue la hepatocelular (91%); 29% de las lesiones fueron bien diferenciadas; 36% fueron moderadamente diferenciadas, siendo esta la variedad más frecuente, y 21% de las lesiones se clasificaron como mal diferenciadas.

El tamaño promedio de las lesiones fue de 8,8 x 7,7 cm, siendo la de menor tamaño 2,7 x 1,8 cm y la de mayor tamaño 16 x 14 cm. Después de la evaluación en junta quirúrgica se encontró que sólo 7 pacientes pudieron ser llevados a cirugía, esto corresponde a 16,6% de posibilidad de tratamiento quirúrgico con intención curativa. La experiencia en el tratamiento de esta enfermedad ha enseñado que la valoración intraoperatoria es el determinante real de la posibilidad de enfrentar un tratamiento de resección con intención curativa. En los siete pacientes llevados a cirugía se encontró que la lesión era irresecable en 2 (29%), por compromiso bilateral de la vena porta y compromiso tumoral de la inserción de las venas suprahepáticas en la vena cava inferior, respectivamente. No se presentaron muertes en el intraoperatorio. En la Tabla 2 se muestra la clasificación tumoral de las lesiones, en los casos en los cuales se pudo lograr la misma, de acuerdo con la estadificación del TNM (1997).

Tabla 2. Clasificación TNM de las lesiones.

Estado	N
III A	2
III B	11
IV A	7
IV B	9
Sin Dato	13

El extenso compromiso intrahepático y la imposibilidad de ofrecer tratamiento en nuestros pacientes determinan una pobre sobrevida, por debajo de los valores reportados en la literatura mundial en centros de alta incidencia. Por el pequeño número de pacientes que pudieron ser llevados a cirugía, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al estado tumoral y la sobrevida, por esta razón se expone la sobrevida global en promedio de tiempo y de acuerdo con la estadificación tumoral. El tiempo promedio de sobrevida de los pacientes desde el momento de su diagnóstico fue de 318 días (10,5 meses / 0,88 años), el tiempo mayor de sobrevida fue de 1,979 días. Mediante el método de Kaplan-Meier se determinó la curva de sobrevida de acuerdo con el estado tumoral, como se muestra en la Figura 3.

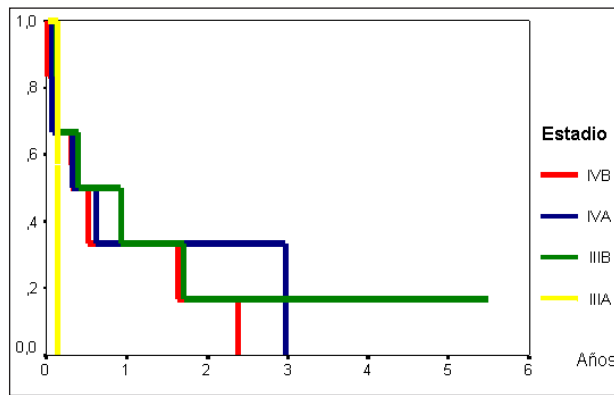


Figura 3. Sobrevida.

Discusión

El hepatocarcinoma constituye una enfermedad maligna del hígado con una prevalencia alta en regiones con alta incidencia de hepatitis B y C. En nuestro medio su presencia es baja, pero es importante mantener su vigilancia por cuanto la incidencia de infección por virus de hepatitis B y C en nuestro medio está en aumento. Esta lesión tiene un crecimiento relativamente rápido como quiera que estudios han determinado el tiempo de doblaje del hepatocarcinoma en 4 a 5 meses (8). En pacientes sin factores de riesgo, su detección casi siempre es tardía, lo cual determina una baja posibilidad de tratamiento con intención curativa, lo que se traduce en una alta mortalidad. Sin embargo, el seguimiento detallado de los pacientes con hepatitis crónica ha resultado en un incremento en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular en pacientes sin cirrosis. A pesar de los numerosos estudios sobre resección hepática, los factores pronósticos para recurrencia intrahepática y supervivencia no son bien conocidos en los casos de pacientes con hepatocarcinoma sin cirrosis.

La supervivencia de todos los pacientes con hepatocarcinoma en general es pobre. En los estados I, la supervivencia a 5 años es de sólo 10%. Una diferencia de supervivencia se observa en los estados II y III cuando reciben tratamiento, en los cuales la supervivencia a cinco años sin tratamiento es de 6% y 1% respectivamente y de 37% y 35% cuando son manejados con cirugía.

La alta incidencia de recurrencia, posterior a la resección completa de la lesión, que ha sido reportada en estudios entre 55% y 100% (9-12), constituye la principal causa de muerte en los pacientes con hepatocarcinoma.

En el presente reporte, se pretende mostrar la realidad de una enfermedad agresiva, que en nuestro medio muestra su evolución natural, como quiera que su diagnóstico y posibilidad de tratamiento temprano son difíciles. La asociación con factores de riesgo descritos en la literatura mundial no se observó en nues-

tros pacientes, con lo cual se hace preciso agudizar la sospecha de su presencia ante la clínica de dolor crónico en el cuadrante superior derecho en pacientes mayores de 50 años, al incluir la ecografía transabdominal como parte integral del estudio en estos pacientes. Sin embargo, el aumento en la incidencia de hepatitis viral producida por los virus del tipo B y C en nuestro país, podría convertirse en una causa del incremento de esta patología en años venideros. El Instituto Nacional de Cancerología, como centro de remisión y atención de tercero y cuarto nivel, siempre ha manifestado su vocación académica en la formación y promulgación de la atención del paciente con cáncer en nuestro país, sin pretender ocultar la realidad y dificultad del tratamiento oncológico y seguimiento de nuestros pacientes. Por esta razón, las cifras presentadas en este estudio reflejan el mal pronóstico de una enfermedad rápidamente agresiva que desde su inicio se encuentra dentro de las patologías oncológicas de mal pronóstico. Es de resaltar el esfuerzo realizado en mantener una base de datos que permita retroalimentarse sobre la información de los pacientes atendidos con el ánimo de mejorar la atención en los casos futuros, así como el de ofrecer un punto de comparación y referencia para los hospitales dedicados al manejo de esta penosa enfermedad.

Una vez diagnosticado el hepatocarcinoma es importante determinar sus características histopatológicas con el fin de establecer la posibilidad de supervivencia. La existencia de múltiples variables descritas en la literatura médica mundial, dificulta la descripción global de esta lesión. Dentro de estos factores, los de mayor mención son: 1) configuración nodular o invasión difusa del parénquima, 2) invasión vascular microscópica, 3) enfermedad hepática concomitante y 4) el tamaño tumoral T (TNM).

Comparados con los reportes de centros con alta incidencia, las variables epidemiológicas de distribución en nuestros pacientes mantienen una tendencia similar. Las diferencias se establecen en la posibilidad de ofrecer tratamiento quirúrgico con intención curativa. Sin embargo, las curvas de supervivencia se mantienen en los estados avanzados. A pesar de observarse una pobre supervivencia (menor de un año), estos valores son similares a los reportados en estudios como el de Schöniger, en el cual la supervivencia global de 245 pacientes con hepatocarcinoma en un periodo de tiempo de 7 años fue de 8 meses (13).

En los últimos años, con la aplicación de los criterios objetivos de la evidencia científica en el ejercicio quirúrgico es importante necesario mencionar la importancia de la experiencia del grupo tratante, no sólo en el seguimiento de los pacientes y la detección temprana, sino también en la toma de una decisión quirúrgica apropiada, con el fin de obtener una mejor respuesta en supervivencia. Esto se ve plasmado en

el estudio de Fan y Cols. (14), quienes observaron en 211 pacientes con carcinoma hepatocelular, sometidos a resección quirúrgica en un centro de referencia de tercer nivel, entre 1989 y 1995, que el cirujano puede jugar papel importante en la sobrevida al evitar o disminuir la necesidad de transfusión sanguínea y la ruptura tumoral intraoperatoria, así como la obtención de un margen de resección adecuado. Esta última variable es importante en nuestros pacientes, ya que la no coexistencia de cirrosis, indica una mayor resección con el fin de disminuir la recaída tumoral como lo manifiesta Nagasue (15), en un estudio de determinación de factores pronóstico después de resección hepática en pacientes con hepatocarcinoma sin cirrosis.

Referencias

1. Samuel A. Wells. Advances in the treatment of liver tumors. *Curr Probl Surg* 2002;39: 455.
2. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma [Review]. *Cancer* 1988;61:1942-1956.
3. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma [Review]. *Semin Liver Dis* 1995;15:64-69.
4. Okuda K, Tabor E.: "Liver Cancer". New York: Churchill Livingstone; 1997: 1-5.
5. Johnson PJ. Role of alpha-fetoprotein in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *J Gast Hepatol* 1999; (Suppl): S32-36.
6. Globocan 2000. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Data Base Version 1.0.
7. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. International Union Against Cancer. Ed. John Wiley & Sons, Sixth Edition, March 2002.
8. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al: Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-266.
9. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214: 114-7.
10. Zhou XD, Yu YQ, Tang ZY, et al. Surgical treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 333-6.
11. Kakazu T, Makuuchi M, Kawasaki S, et al. Repeat hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1993; 40: 337-41.
12. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg* 1996; 83: 1219-22.
13. Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M et al. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut* 2001; 48:103-9.
14. Fan ST, Ng IO, Poon RT, Lo CM, Liu CL, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: the surgeon's role in long-term survival. *Arch Surg* 1999; 134:1124-30.
15. Nagasue N, Ono T, Yamanoi H, El-Assal ON, Taniura H, Uchida M. Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Br J Surg* 2001; 88:515-22.