

## Cáncer primario de hígado

Dr. Héctor Orozco,\* Dr. Miguel Ángel Mercado\*

\* Subdirección General de Cirugía Clínica de Hipertensión Portal, Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán».

Correspondencia: Dr. Héctor Orozco Subdirección General de Cirugía, Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán» Vasco de Quiroga No. 15, Deleg. Tlalpan 14000 México, D.F. Tel: 573-93-21 Fax: 655-10-76.

**RESUMEN** Se analizan los aspectos epidemiológicos y patogénicos del carcinoma primario del hígado, destacando en su etiología la participación viral (virus B y C). Se enfatiza además la metodología diagnóstica, donde los métodos de imagen tienen un sitio preponderante, no sólo diagnóstico sino también en la factibilidad terapéutica. La terapéutica resectiva tiene una sobrevida a un año entre 60 y 80%, y a los cinco años del 20 al 40%. Eventos favorables para la resección son tumores no mayores de 5 cm (aunque en hígados no cirróticos, no existen límites de dimensión) encapsulados y sin invasión vascular. El margen de resección debe ser mayor de 1 cm. En los hígados cirróticos, debe haber además una buena función hepática (Child A-B) y no debe realizarse una resección mayor. La hipertensión portal con antecedente de hemorragia es un factor pronóstico negativo. El trasplante hepático recientemente ha demostrado utilidad para los tumores pequeños no sintomáticos (incidentales). Para tumores mayores a 5 cm y sintomáticos, los resultados a largo plazo son malos con recidiva invariable del tumor.

**Palabras clave:** Cáncer, hígado, carcinoma hepatocelular.

**SUMMARY** The epidemiologic and pathogenic aspects of primary hepatic malignancies are discussed. The role of viruses in the etiology of the disease is stressed. Imagenology methods have a preponderant role for diagnosis and treatment options. Liver resection has a one years survival between 60 and 80% and a five years survival of 20 to 40%. A good surgical results is expected for tumors with no more than 5 cm in diameter, encapsulated and without vascular invasion non-cirrhotic livers, large tumors can also be removed. Surgical resection margin should be of 1 cm. For cirrhotic livers, a good liver function is needed (Child A-B) and no safe major resection can be done. History of bleeding portal hypertension has a negative role in the outcome. Liver transplantation should be limited to selected case, in which the tumors are small and asymptomatic (incidental). For larger tumors, long term results are not good with inviable recurrence of the tumor.

**Key words:** Cancer, liver, hepatocarcinoma.

### CÁNCER PRIMARIO DE HÍGADO

Al hablar de los tumores primarios malignos del hígado, tenemos que dividirlos en tumores epiteliales entre los cuales está el hepatoblastoma, el hepatocarcinoma, el colangiocarcinoma, el tumor mixto hepatocarcinoma y colangiocarcinoma y los tumores mesenquimatosos entre los cuales están el sarcoma embrionario indiferenciado, el hemangioma epitelioide y el angiosarcoma.

Existen otros tumores poco frecuentes en el hígado como el linfoma y otros aún más raros como teratomas malignos, carcinoides primarios, rabdosarcomas, histiocitomas fibrosos malignos, fibrosarcomas y leiomiomas.

Podríamos extendernos mucho sobre cada uno de los tumores, sin embargo es de mayor utilidad dedicarnos

con mayor amplitud a aquellos tumores más frecuentes primarios del hígado, por lo que nos dedicaremos en este capítulo a hablar principalmente del hepatocarcinoma y del colangiocarcinoma.

### HEPATOCARCINOMA O CARCINOMA HEPATOCELULAR

#### *Epidemiología y Patogenia*

Al hablar de la frecuencia del hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular, tenemos que entender que su distribución mundial no es la misma en uno u otro continente ya que sabemos por ejemplo que en América del Norte, Europa y Australia es alrededor de 1 a

3 por 100,000 habitantes, en cambio en Asia tenemos una frecuencia de 10 a 20 por 100,000 habitantes<sup>1</sup> y en algunos lugares específicos como Taiwan<sup>2</sup> se ha llegado a informar hasta de 150 casos por 100,000 habitantes. En relación a África se cree que es el tumor del tubo digestivo más frecuente y anteriormente se pensaba que se encontraba por abajo del Desierto del Sahara, información que ha sido desmentida recientemente sobre todo por autores de Egipto, en donde creen que la frecuencia del hepatocarcinoma en esta región perteneciente a la región del Sahara, es tan frecuente como en el resto de África.<sup>3</sup> Esta tumoración es predominantemente del sexo masculino en una proporción de 3 a 1 y más frecuente entre los 40 y 60 años de vida.

### ETIOLOGÍA

EL 70 al 80% de estos tumores están asociados con cirrosis hepática y casi siempre consecutiva a hepatitis crónica por virus B o C.<sup>4,5</sup> Hasta hace algunos años la gran frecuencia de hepatocarcinoma que se encontraba en Asia, estaba íntimamente ligada a la gran prevalencia de portadores del virus B y debido a grandes campañas de profilaxis para evitar este tipo de hepatitis, actualmente ha descendido como causa de hepatocarcinoma el virus B, sin embargo se ha incrementado la hepatitis crónica por virus C como causa. Esto es entendible ya que contamos desde hace varios años con la vacuna para evitar la hepatitis B, y aún no contamos con ningún tipo de tratamiento ni profiláctico, ni activo para la hepatitis C. También es importante recordar que se ha demostrado que para que un paciente desarrolle un hepatocarcinoma por virus B, no es necesario que la hepatitis crónica haya llegado a su fase de cirrosis, sino que se puede tener un hepatocarcinoma con un paciente con hepatitis crónica del virus B; por otro lado, en cambio cuando los pacientes presenten una hepatitis crónica por virus C, sí se ha visto que es necesario que antes de desarrollar un hepatocarcinoma, lleguen a la etapa de cirrosis por esta causa.

Otras causas que se han invocado en la aparición de un hepatocarcinoma, son hormonas de tipo sexual, hepatotoxinas como el alcohol y aflatoxinas entre las cuales están la micotoxina producida por el *Aspergillus flavus*<sup>6</sup> que generalmente se encuentra en alimentos contaminados por ella como el cacahuate, el aceite de cacahuate, el maíz, el frijol, la tapioca y el camote.

### CUADRO CLÍNICO

El diagnóstico del hepatocarcinoma se basa en la combinación del cuadro clínico, las alteraciones de laboratorio y los hallazgos radiológicos, además de los hallazgos histopatológicos cuando se toman biopsias de estas tumoraciones. Desafortunadamente en pacientes no cirróticos con un hepatocarcinoma, el diagnóstico generalmente se hace demasiado tarde cuando el tumor es muy grande, debido a que solamente por gran masa tumoral llegan éstos a dar un cuadro clínico que llame la atención del paciente y del médico. Entre las manifestaciones más frecuentes del cuadro clínico se encuentra el dolor sordo en cuadrante superior derecho del abdomen, la pérdida del apetito, pérdida de peso y algunas veces ictericia. Como decíamos anteriormente, en general este cuadro se presenta en forma tardía y solamente cuando la tumoración es de más de 5 cm.

En hepatocarcinoma asociado a cirrosis hepática, es más fácil detectar la aparición de estos tumores en épocas tempranas debido al seguimiento crónico que se hace de estos pacientes con hepatopatía crónica a base de ultrasonidos y dosificación de alfa fetoproteína.

En relación a la alfa fetoproteína, tiene ciertas limitaciones y a excepción de que se encuentre extremadamente elevada, no se le puede dar un valor absoluto ya que su sensibilidad es variable dependiendo del tamaño del tumor, de si hay o no cirrosis, etc.<sup>7,8</sup>

Existen por supuesto otras presentaciones clínicas menos frecuentes, como la ruptura espontánea del tumor, lo cual nos presentan pacientes con un cuadro abdominal agudo. Cuadros que reflejan la posibilidad de un absceso hepático. Sangrados de tubo digestivo por erosión tumoral hacia vísceras vecinas vg esófago, estómago o colon, o síndromes paraneoplásicos en los cuales el paciente se presenta con una policitemia en estudio, hipoglicemias de origen oscuro, hipocalcemia e inclusive cuadros crónicos de diarrea.<sup>9</sup>

Además del estudio clínico del paciente y desde el punto de vista de laboratorio como ya habíamos mencionado, nos es muy útil la cuantificación de alfa fetoproteína, aunque haciendo hincapié en que para que ésta tenga alguna validez, debe estar muy elevada en relación a los valores normales. También es importante averiguar la función hepática, y aunque hay un sinnúmero de pruebas como la prueba de retención de Bromosulfaleína, la prueba de retención del verde de indiocianina, la prueba respiratoria de aminopirina, la curva de tolerancia a la glucosa y la relación corporal arterial de cuerpos cetónicos, probablemente los únicos

con mayor aplicación para indicarnos función hepática y predecirnos insuficiencia hepática postoperatoria, sean la retención del verde de indiocianina; sin embargo, normalmente y en la generalidad de los lugares en donde se estudian estos pacientes, las pruebas con las cuales valoramos la función pre y postoperatoria, son la dosificación de bilirrubinas totales directa e indirecta, la dosificación de proteínas totales con relación de albúmina globulina haciendo hincapié sobre todo en la albúmina, el tiempo de protrombina y las transaminasas. Repetimos que generalmente en los estadios tempranos de la tumoración, raras veces se afectan estas pruebas y solamente en etapas muy tardías es cuando empezamos a tener manifestaciones de hiperbilirrubinemia, disminución de la albúmina y raras veces alteración de la coagulación.

Desde el punto de vista de los estudios de gabinete, el ultrasonido que en el preoperatorio, en manos expertas es capaz de detectar tumoraciones de menos de 2 cm, y si éste lo efectuamos en el transoperatorio, es capaz de detectar tumoraciones no vistas en el preoperatorio por ninguno de los métodos empleados. Es importante cuando se está hablando de tratamiento quirúrgico de estos tumores, contar con este estudio en el transoperatorio, ya que en ocasiones puede evitar grandes resecciones hepáticas al encontrar un tumor múltiple diseminado en la glándula hepática.<sup>10</sup> También es importante la tomografía axial computada que se puede combinar con angiotomografía en casos en los cuales se quiere tener mayor precisión en el diagnóstico,<sup>11</sup> y por supuesto la resonancia magnética que complementa los estudios antes mencionados.<sup>12</sup> Actualmente la arteriografía ya ha pasado a segundo término en comparación con los estudios de imagen, aunque todavía podría ser útil en aquellos casos en los cuales las tumoraciones se encuentran cercanas al hilio hepático y podría servirnos para ver si hay invasión u obstrucción de arteria hepática y/o vena porta, lo cual según algunos autores, es un signo de inoperabilidad.<sup>13</sup>

Otro estudio que puede ser de utilidad, es el estudio laparoscópico, con el cual podemos ver además de las características de la tumoración hepática si ésta llega a la superficie de la glándula, si es única o múltiple, si existen pequeñas superficiales diseminadas en la glándula, o si hay metástasis peritoneales o en epiplón mayor, o en el hilio hepático. También es posible mediante este estudio el poder hacer biopsias hepáticas bajo visión directa y sin el riesgo de sangrado posbiopsia.<sup>14</sup>

En relación a la biopsia hepática, indudablemente que es una de las pruebas que más nos pueden ayudar a tener una idea exacta de qué tipo de tumor se trata; sin embargo, tiene varios inconvenientes a saber: es posible que si se hace a ciegas en forma percutánea pueda provocar sangrado intraperitoneal de consideración. Es también posible que se puedan sembrar células neoplásicas al retirar la aguja y llevar éstas hacia pared o cavidad torácica; y lo más importante, es que también es posible que la muestra no le dé una idea exacta al histopatólogo de lo que se trata, ya que puede traer solamente tejido necrótico, o tejido no necrótico difícil de identificar.<sup>15</sup> Creemos que en la actualidad la biopsia hepática debe tener indicaciones muy precisas, y que solamente se debe de hacer en aquellos pacientes en los cuales no son candidatos quirúrgicos y es preciso tener un diagnóstico histopatológico primero para valorar pronóstico y segundo para valorar si realmente es necesario algún tipo de quimioterapia. En otras palabras, creemos que aquellos pacientes que por su tumoración son estudiados e internados en una institución, y después del estudio clínico, de laboratorio y de imagen, tiene tales características la tumoración que pueda ser extirpada quirúrgicamente, en estos pacientes no creemos que sea importante hacer la biopsia hepática, ya que no cambiaría ninguna de las indicaciones previamente tomadas. Pensamos que en el transoperatorio o después de la resección, el patólogo tendrá suficiente material para hacer el diagnóstico de precisión. En aquellos casos en los cuales la tumoración es un hallazgo radiológico, el paciente no tiene ningún cuadro clínico, la imagen no es de ninguna manera parecida a alguna neoplasia maligna y tiene más probabilidades de ser una tumoración benigna como hemangiomas, teratomas, hiperplasias nodulares focales, etc., es posible evitar la biopsia y hacer seguimiento crónico a base de exploraciones clínicas y de imagen además de laboratorio. Por supuesto que cada caso será valorado individualmente para llevar a cabo o no toda la serie de estudios propuestos.

Desde el punto de vista morfológico, el hepatocarcinoma se puede dividir en masivo, nodular o difuso. Se le llama tumor masivo al hepatocarcinoma cuando son grandes tumoraciones en el lóbulo derecho o el izquierdo y esto se ve más frecuentemente en gente joven y sin cirrosis. El tipo nodular generalmente aparece en hígados cirróticos y puede ser multicéntrico, y el difuso que es el más agresivo y muy difícil de diferenciar de la cirrosis misma.<sup>16</sup>

## TRATAMIENTO

Aún hoy en día se considera que el mejor tratamiento del hepatocarcinoma, es la resección del tumor desde el punto de vista quirúrgico.<sup>17</sup> Existen sin embargo otras alternativas en aquellos casos en los cuales no es posible hacer una resección hepática, como la quimioterapia, radioterapia, quimioembolización, inyección directa en forma percutánea de alcohol al 50% o ácido acético al 50%, y la crioterapia.<sup>18,19</sup> Por supuesto que existe también la alternativa del trasplante hepático de la cual posteriormente hablaremos en forma más amplia.

Desde el punto de vista de la resección hepática y en la mayoría de las series se informa la sobrevida a un año entre el 55 y el 80% y a cinco años entre el 25 y el 39%. Si tomamos en cuenta que en la mayoría de estos pacientes el promedio de vida después de que han iniciado los síntomas, es de tres a seis meses, indudablemente que vale la pena tratar de hacer la resección completa del tumor.<sup>20,21</sup>

Influye mucho en el pronóstico de la resección, el que el tumor no sea mayor de 5 cm, que exista una cápsula, la ausencia de nódulos satélites o tumores múltiples en la glándula hepática y por supuesto el que no haya invasión a venas o vías biliares. Para pensar en una hepatectomía curativa se debe extirpar todo el tumor macroscópico dejando cuando menos 1 cm de margen de tejido no tumoral alrededor de él.<sup>22</sup> Es importante al hacer la valoración de las resecciones hepáticas el que tomemos en cuenta si el paciente tiene o no cirrosis asociada,<sup>23</sup> cómo está su función hepática, y sobre todo cuánto tejido no tumoral quedaría después de la resección para asegurar la función vital hepática del paciente.

En general, la morbimortalidad de las resecciones hepáticas ha mejorado últimamente debido a la mejor selección de los pacientes, al mejor manejo transoperatorio tanto quirúrgico como anestésico, a mejores técnicas quirúrgicas entre las cuales se cuenta con mejores formas de isquemia hepática para llevar a cabo una resección sin complicaciones, al uso de pinzas especiales que evitan pérdida sanguínea y ahorran tiempo quirúrgico, etc.

Al hablar de los factores pronósticos de sobrevida en estos pacientes una vez que se han llevado a cabo resecciones hepáticas, también tenemos que tomar en cuenta el número de tumores, si existían o no metástasis ganglionares. También se ha visto que es mejor el pronóstico en aquellos pacientes menores de 65 años, que no tienen enfermedades asociadas como la diabetes

mellitus, alteraciones pulmonares crónicas o cirrosis, y por alguna razón evolucionan mejor las mujeres; también hay un mejor pronóstico en aquellos en los cuales los niveles de alfa fetoproteína no eran muy elevados, y por supuesto como se mencionó mientras más pequeños son los tumores mejores posibilidades hay de hacer resecciones curativas.

Algo de gran importancia y de mal pronóstico para la cirugía y la sobrevida es la asociación de los hepatocarcinomas con la cirrosis hepática, que como se dijo al inicio del capítulo es en un alto porcentaje. Al operar pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis, la morbimortalidad intraoperatoria y postoperatoria se elevan en forma importante y si tenemos en cuenta que la mortalidad operatoria aceptable en pacientes con hepatocarcinoma sin cirrosis hepática debe de ser por abajo del 10% y en general no más del 5%, la mortalidad operatoria en pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis que son llevado a resecciones hepáticas puede variar entre el 7 y 25%, por lo que en pacientes con cirrosis y hepatocarcinomas sólo se pueden hacer resecciones limitadas.<sup>24</sup>

Es importante hacer hincapié en que la multiplicidad tumoral aún siendo resecable tiene un impacto importante en la sobrevida y Pichlmayr y cols.<sup>25</sup> encontraron que en aquellos pacientes en los cuales hacían resecciones hepáticas por tumores multifocales tenían una disminución de la sobrevida importante en comparación con los que tenían tumores únicos y así la sobrevida a tres años en los de tumores únicos se podía contar entre el 70 y 95% en comparación con el 38 y 75% respectivamente en aquellos con tumores múltiples. También Ikeda y cols.<sup>26</sup> demostraron mayores posibilidades de recurrencia y menores sobrevidas en aquellos pacientes con tumores múltiples.

Se hacía también mención de que el tamaño del tumor es importante para hablar de estos factores de sobrevida y así en la experiencia de Nagao<sup>27</sup> en una serie de 94 pacientes con hepatocarcinoma, se demostró mejor sobrevida en aquellos con tumores pequeños que en los que tenían tumores grandes. La sobrevida a dos años en pacientes con tumores de menos de 5 cm era alrededor del 80% y de sólo el 40% en aquellos pacientes con tumores más grandes de 5 cm. En otra serie de Chen y cols.<sup>28</sup> en una serie de 120 pacientes encontraron sobrevidas a dos y cinco años del 60% en aquellos que tenían pequeños tumores comparados con sobrevida del 40 y 10% en pacientes con tumores de más de 5 cm. El tamaño del tumor también puede afectar la posibilidad de reserarlos así en la experiencia de Kinami<sup>23</sup> y cols

encontró que en tumores menores de 5 cm las posibilidades de researlos andaba alrededor del 89% y en aquellos de más de 5 cm solamente pudieron llevar a cabo la resección en alrededor de un 41%.

Existe un tipo de hepatocarcinoma llamado fibrolamelar el cual tiene características muy especiales que lo hacen diferente al hepatocarcinoma del que hemos estado hablando. Generalmente es de mucho mejor pronóstico, es de crecimiento lento, el porcentaje de reseabilidad es mayor, más del 90% se presenta en pacientes menores de 25 años, la elevación de alfa fetoproteína y positividad al antígeno B es menor del 10%, y la asociación con cirrosis hepática está por abajo del 5%. La recurrencia después de la cirugía es menor y la sobrevida a largo plazo es mayor que en el hepatocarcinoma común y corriente aun sin cirrosis.<sup>29-31</sup>

Al hablar de recurrencia tumoral se sabe que aun después de resecciones completas del hepatocarcinoma, la recurrencia es entre el 30 y 75% y en algunas series hasta del 90%. El 75% generalmente recurre en el mismo hígado residual.<sup>32</sup>

Existe la experiencia por otro lado de que en grandes tumoraciones hepáticas en las cuales a pesar de hacer una resección completa y se expone el tumor «durante la resección», por lo cual no se deja el margen de 1 cm que se había establecido previamente, no obstante esto, en estos pacientes hay una mejor posibilidad de sobrevida a largo plazo que en aquellos en los que no se hace la resección tumoral o se use otra alternativa terapéutica como la quimioterapia o quimioembolización, etc, o sea que aun dejando fragmentos tumorales o haciendo resecciones incompletas, es mayor la sobrevida que en aquellos pacientes en los cuales no se puede extirpar la tumoración.<sup>33,34</sup>

### *Seguimiento postoperatorio*

Aún es de controversia el si a estos pacientes que se han intervenido quirúrgicamente y en los cuales se ha resecado la tumoración, vale la pena o no la quimioterapia adyuvante. En general después de una cirugía hepática, se considera que estos pacientes se deben de ver cada mes durante el primer año, cada dos meses durante el segundo año y cada tres o cuatro meses los años siguientes. Por supuesto que en cada visita es conveniente que el paciente tenga un ultrasonido del hígado y dosificación de alfa fetoproteína. En caso de que se sospeche recurrencia hay que buscar primeramente en el hígado residual a base de ultrasonidos, tomografías, angiografías con lipiodol y/o resonancia magnética. En caso de que

la recurrencia sea localizada y exista una buena función hepática y aún existan posibilidades técnicas quirúrgicas, se tiene la experiencia de que en re-resecciones hepáticas en estos pacientes puede mejorar la sobrevida y las series en las cuales se informan de estos trabajos tienen del 3 al 30% la posibilidad de re-resección hepática. En aquellos casos en los cuales no es posible hacer una resección hepática, se recomienda la inyección percutánea con alcohol al 50% o ácido acético al 50% o la quimioembolización.<sup>35</sup>

### **TRASPLANTE HEPÁTICO POR HEPATOCARCINOMA**

Durante un buen número de años se consideró que solamente se podría pensar en trasplante hepático por hepatocarcinoma en aquellos pacientes en los cuales la tumoración estaba ya fuera del alcance de una resección hepática tanto por su tamaño o por invadir ambos lóbulos hepáticos, y cuando no existiera tumoración fuera de la glándula hepática, como el hilio hepático, cavidad abdominal o pulmones. Posteriormente y en vista de la alta recurrencia de los pacientes trasplantados en estas circunstancias, se llegó a considerar que no era posible pensar en el trasplante hepático como alternativa terapéutica en ellos, ya que por otro lado se empezaron a ver largas sobrevidas y prácticamente curación del hepatocarcinoma en aquellos pacientes en los cuales se habían llevado a trasplante hepático por insuficiencia hepática y en el estudio histopatológico de la glándula hepática extirpada, se habían encontrado hepatocarcinomas de menos de 3 cm, por lo que quizás la indicación para trasplante hepático por hepatocarcinoma, es solamente en aquellos pacientes en los cuales se encuentre una tumoración pequeña. En un paciente sin cirrosis hepática es muy difícil pensar que esta alternativa pueda ser útil, puesto que generalmente llegan al médico cuando es demasiado tarde y sólo aplicaría en los pacientes hepatópatas crónicos en los cuales su seguimiento es periódico y si es posible detectar la aparición de pequeños tumores.

No obstante lo dicho, en 1983 en el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos en una conferencia de consenso sobre trasplante hepático se estableció que las tumoraciones hepáticas malignas que no eran tratables quirúrgicamente, se podían considerar como candidatos a un trasplante hepático a pesar de la alta posibilidad de recurrencia. Después de seguir algunas series sometidas a este tratamiento se vio que la mortalidad perioperatoria iba del 10 al 20%, con un gran porcentaje

de recurrencia, altos costos y la limitación importante de donadores, además de que el tener a estos pacientes inmunosuprimidos es de por sí una causa de crecimientos tumorales y en los cuales se ha visto por ejemplo el crecimiento tumoral de más del 50% en menos de dos meses en los cuales recurre la tumoración por la cual fue trasplantado el paciente.<sup>36</sup>

Algunos estudios que favorecían el trasplante hepático para pacientes con hepatocarcinoma, se basaban en sobrevividas del 18 al 30% a cinco años, lo cual sin duda podría ser exitoso desde el punto de vista oncológico aunque no tanto desde el punto de vista del trasplante hepático, puesto que en pacientes trasplantados sin enfermedad maligna, las sobrevividas que se esperan a cinco años son del 65 al 75%.<sup>37</sup> Por todo lo visto, en la actualidad casi no hay discrepancia en el hecho de que se pueden trasplantar a pacientes con hepatocarcinomas de menos de 5 cm, unifocales, sin invasión vascular o del tipo fibrolamelar y no hay duda de que tendrán una excelente oportunidad de una larga sobrevivida, sin embargo la mayoría de los pacientes que llenan estos requisitos, son aquellos en los cuales el tumor se encontró en forma incidental después de haber sido trasplantados por otra causa.

Penn y cols. recientemente han informado basándose en el registro de Cincinnati de trasplantados por tumor hepático, registro que ha recolectado información de diferentes centros de trasplantes alrededor del mundo, que cuando se lleva a cabo el trasplante hepático y se excluyen los tumores hepáticos que fueron encontrados incidentalmente y los fibrolamelares, tienen una recurrencia de alrededor del 40% y una sobrevivida a cinco años de alrededor del 18%. De 365 pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, solamente 34 (9%) pudieron sobrevivir libre de tumor por más de dos años y de éstos 21 de los 34, tuvieron recurrencia del tumor después de los dos años.<sup>38</sup>

A pesar de estos resultados, muchas series informan de pacientes que ocasionalmente llegan a tener una larga sobrevivida a pesar de grandes tumores y mal pronóstico, por lo que se puede pensar que siempre hay una posibilidad de cura aún en ellos y no se deben de excluir en general del trasplante hepático los pacientes con hepatocarcinoma. Lo que se ha estado haciendo es tratar de mejorar la terapia antitumoral perioperatoria con el fin de mejorar resultados después del trasplante y es importante cuando se está pensando llevar a uno de estos pacientes al trasplante, el controlar en alguna forma el crecimiento tumoral mientras esté en la lista de espera a base de quimioterapia que a la vez puede ser útil

para destruir la diseminación celular tumoral que se puede llevar a cabo durante la manipulación a la hora del trasplante hepático y que al mismo tiempo puede ser útil para las micrometástasis no visibles a simple vista y que pueden existir fuera de la glándula hepática y difícil de detectar en alguna forma.<sup>39</sup>

Si comparamos los resultados de la resección hepática con el trasplante hepático por hepatocarcinoma basados en la información de los centros de trasplante de todo el mundo, podemos concluir que los resultados de sobrevivida a cinco años son muy parecidos cuando se comparan pacientes en los cuales se pudo hacer una resección hepática completa, con aquellos pacientes en los cuales se pudo hacer un trasplante hepático con tumoraciones pequeñas.

## COLANGIOPCARCINOMA

Este tumor puede ser masivo, nodular o difuso y rara vez es quístico. Generalmente aparece en hígados no cirróticos, son duros y si bien casi siempre aparecen en el lóbulo derecho del hígado, pueden estar en cualquier lóbulo e inclusive pueden extenderse por toda la glándula hepática. La necrosis, las hemorragias intratumorales y otros cambios degenerativos no son tan marcados como en el hepatocarcinoma y algunas veces pueden presentar calcificaciones focales.

Existe una gran asociación entre el colangiocarcinoma y los tumores malignos de las vías biliares, y se ha visto que el colangiocarcinoma puede aparecer de quistes solitarios hepáticos, dilataciones congénitas segmentarias de las vías biliares (enfermedad de Caroli), hamartomas de las vías biliares (complejos de Von Meyenburg) y vías biliares que están relacionadas con litiasis intrahepática o colangitis piogénica recurrente (colangitis oriental),<sup>40</sup> infecciones parasitarias como clonorchiasis o episthorchiasis que son una de las causas más importantes en el Sudeste de Asia. En Europa y Norteamérica una causa puede ser la colitis ulcerativa crónica asociada con colangitis esclerosante. También se ha asociado la aparición de colangiocarcinoma en aquellos pacientes en los cuales se usó el medio de contraste thorotrast.<sup>41</sup>

Este tumor es menos frecuente si lo comparamos con el hepatocarcinoma aunque de evolución más rápida, mucho más agresivo y con posibilidades de recurrencia cuando es tratado quirúrgicamente mayores que el hepatocarcinoma. En general el estudio, el diagnóstico y el tratamiento es similar al del hepatocarcinoma y al hablar de trasplante hepático, también sabemos que la

recurrencia es mucho mayor que cuando el trasplante se hizo por hepatocarcinoma.

Pichlmayr y cols en una serie de 17 pacientes trasplantados por colangiocarcinoma tuvieron una sobrevida a un año de menos del 20%.<sup>42</sup> Experiencia muy similar a la de Ringe y cols en los cuales en todos aquellos pacientes trasplantados por colangiocarcinoma y que habían tenido ganglios positivos del hilio hepático todos murieron dentro del primer año después del trasplante y sin embargo; en aquellos pacientes en los cuales no se encontró ninguna tumoración extrahepática, la sobrevida al año en la experiencia del mismo autor fue del 64.1%.<sup>43</sup>

### EXPERIENCIA EN EL INNSZ

Desde 1980 se llevan a cabo en el Instituto la resección protocolizada de lesiones hepáticas. En cerca de 15 años, se han realizado cerca de 110 resecciones hepáticas por diversas etiologías, incluidas entidades benignas. Conforme la experiencia en imagenología ha progresado, el diagnóstico de las lesiones se ha hecho más preciso, al igual que en extensión. De esta manera se logra tanto un diagnóstico precoz como una adecuada selección del paciente candidato a resección.

Aproximadamente la mitad de los casos resecados en nuestra casuística son por lesiones malignas, de las cuales aproximadamente la mitad son debido a hepatocarcinoma y el resto a lesiones metastásicas, fundamentalmente colorrectales.

Existe también en nuestros casos, una tendencia a la resección de tumores primarios en pacientes no cirróticos. Los criterios de selección, tanto para pacientes cirróticos como no cirróticos, son los mencionados en los párrafos precedentes.

En el paciente cirrótico se realizan resecciones en pacientes con buena función hepática, con historia de hemorragia variceal ausente (o controlada), tumores periféricos y se evita la resección mayor (bisegmentectomía en extremo) favoreciendo las resecciones no anatómicas.

Se han resecado aproximadamente 25 tumores primarios de hígado, en mayor número en hígados no cirróticos. Los resultados y sobrevida de los pacientes son muy similares a los reportados en la literatura: mortalidad operatoria de aproximadamente 10% y sobrevida a cinco años de 20-30%.

### Comentarios

Después de lo expuesto podemos concluir que si bien existe un sinnúmero de tumoraciones primarias malig-

nas hepáticas, en general podemos concretarnos a dos que son: el hepatocarcinoma con sus diferentes modalidades, y el colangiocarcinoma. Tenemos que diferenciar este último del tumor de Klatskin que aunque es un tumor de las vías biliares y está muy relacionado con el colangiocarcinoma, para fines didácticos se estudia en forma separada a las tumoraciones primarias malignas del hígado.

Sabemos que la sobrevida de un paciente que tiene un hepatocarcinoma, en general es muy corta una vez que se ha hecho el diagnóstico a menos que se pueda llevar a cabo algún tipo de tratamiento, y también sabemos que el mejor tratamiento para una tumoración maligna primaria del hígado, sigue siendo la resección quirúrgica siempre y cuando podamos hacer una resección completa de la tumoración, esta no sea multinodular o en otras palabras no dejemos tumor residual, podamos dejar un margen de tejido no tumoral alrededor del tumor extirpado, y en el tumor desde el punto de vista histopatológico se encuentre cápsula, y ausencia de invasión a venas, arterias o vías biliares. La otra alternativa para un número bien seleccionado de pacientes, es el trasplante hepático, y las alternativas diversas como la quimioterapia, la quimioembolización, la inyección percutánea de alcohol o ácido acético en las tumoraciones o la criocirugía, siguen siendo alternativas que solamente en muy pocos grupos han dado los resultados esperados, ya que en la mayoría de los centros donde esto se lleva a cabo, solamente se usan estas alternativas para aquellos pacientes que no son ni candidatos a resección quirúrgica ni candidatos a trasplante hepático. Lo ideal sería poder prevenir la aparición de estos tumores, y si sabemos que un gran porcentaje de hepatocarcinomas provienen del virus B y C de la hepatitis, en la actualidad podríamos evitar con seguridad el debido a virus B, usando la vacuna contra la hepatitis B que existe, y por otro lado tratar de evitar la contaminación que conduce a la aparición de virus C mientras tenemos vacuna para ello. Debido a las múltiples causas para llegar a tener un hepatocarcinoma o colangiocarcinoma sería difícil o casi imposible tratar de prevenir o evitar todas ellas y si no lo podemos prevenir, lo ideal sería poder encontrar estos tumores a tiempo para ser tratados. Es posible llegar a hacerlo en aquellos pacientes con hepatopatía crónica que tienen seguimiento periódico a largo plazo, pero difícil o casi imposible en aquellos pacientes en los cuales aparece la tumoración sin una hepatopatía crónica previa.

No hay duda que se siguen buscando constantemente marcadores tumorales que nos puedan indicar con tiem-

po la posible aparición de estos tumores, aunque esto aún no tiene una aplicación clínica.

#### REFERENCIAS

1. Wu PC. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and Pathology. *Hong Kong Pract* 1983; 5: 790-5.
2. Rutsgei VK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin N Am* 1987; 16: 545-51.
3. Comunicación Personal. 14th Annual Meeting of the Egyptian Society of Surgeons. 6 de Marzo 1996. El Cairo Egypto.
4. Sheu JC, Sung JL, Chen DS et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. A prospective study. *Cancer* 1985; 56: 660-6.
5. Tanaka K, Hirohata T, Koga S et al. Hepatitis C and Hepatitis B in the etiology of hepatocellular carcinoma in the Japanese population. *Cancer Res* 1991; 51: 2842-7.
6. Ross RK, Yuan JM, Yu MC et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1992; 339: 943-6.
7. Taketa K, Sekiya C, Namiki M et al. Lectin-reactive profiles of alpha-feto protein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. *Gastroenterology* 1990; 99: 508-18.
8. John Terblanche. *Hepatobiliary malignancy. Its multidisciplinary management*. Little Brown & Company. 1994, Chapter 7, pág. 175.
9. Robson SC, van Wyk A and Kirsch RE. Primary hepatocellular carcinoma: Aetiology and clinical presentation. *Hepatobiliary malignancy. Hepatobiliary malignancy. Its multidisciplinary management*. Little Brown & Company 1994, Chapter 3, pág. 51.
10. Dodd GD, Miller WJ, Baron RL, Skilnick ML et al. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as screening technique. *Am J Roentgen* 1992; 159: 727.
11. Heiken JP, Brink JA, McLennan BL, Sagel SS et al. Dynamic contrast enhanced CT of the liver: comparison of contrast medium injection rates and uniphasic and biphasic injection protocols. *Radiology* 1993; 187: 327.
12. Freta CJ, Stark DD. MRI in liver disease. *Crit Rev Diagn Imaging* 1990; 31: 187.
13. Yamashita Y, Takahashi M, Baba Y et al. Hepatocellular carcinoma with or without cirrhosis: A comparison of CT and angiographic presentations in the United States and Japan. *Abdom Imag* 1993; 18: 168.
14. Nord HJ, Brady PG. Endoscopic diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Endoscopy* 1993; 25: 126.
15. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; 2: 523.
16. Eggel H. Über des primäre carcinom des leber. *Beitr Z Pathol Anat Allg Pathol* 1901; 30:506.
17. Lai ECS and Wong J. Surgical management. *Hepatobiliary malignancy. Hepatobiliary malignancy. Its multidisciplinary management*. Little Brown & Company, 1994, Chapter II, pág. 111.
18. Luporini G, Labianca R, Pancera G. Medical treatment of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 1993; 3(Suppl): 115.
19. Kunio Okuda. Primary hepatocarcinoma: Management options. *Hepatobiliary malignancy. Hepatobiliary malignancy. Its multidisciplinary management*. Little Brown & Company, 1994, Chapter IV, pág. 145.
20. Iwatsuki S, Starzl TE. Personal experience with 411 hepatic resections. *Ann Surg* 1988; 208: 421.
21. Wood WJ, Rawlings M, Evans H, Lim CNH. Hepatocellular carcinoma: Important of histologic classification as a prognostic factor. *Am J Surg* 1988; 155: 663.
22. Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, Tanaka N, Kwata K. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 1984; 95: 586.
23. Kinami Y, Takashima S, Miyazaki I. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis. *World J Surg* 1986; 10: 294-301.
24. Bismuth H, Houssin D, Ornowski J, Meriggi F. Liver resections in cirrhotic patients: A Western experience. *World J Surg* 1986; 10: 311.
25. Pichlmayr R, Ringe B, Bechstein WO et al. Approach to primary liver cancer. *Recent Results Cancer Res* 1988; 110: 65.
26. Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A et al. Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resections of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 19.
27. Nagao T, Goto S, Kawano N et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1987; 205: 33.
28. Chen M, Hwang T, Jeng LB et al. Hepatic resection in 120 patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 1989; 124: 1025.
29. Soreide O et al. Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1986; 151: 518.
30. Craig JR, Peter RL, Edmondson HD, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: A tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer* 1980; 46: 572.
31. Berman MM, Libbey NP, Foster JH. Hepatocellular carcinoma: Polygonal cell type with fibrous stroma atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer* 1980; 46: 1448.
32. Lai ECS, Ng IOL, Ng MMT et al. Long term results of resection for large hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of clinicopathological features. *Hepatology* 1990; 11: 815.
33. Ozawa K, Takayasu T, Kumada K et al. Experience with 225 hepatic resections for hepatocellular carcinoma over a 4 year period. *Am J Surg* 1991; 161: 677.
34. Sasaki Y, Imaoka S, Fujita M et al. Regional therapy in the management of intrahepatic recurrence after surgery for hepatoma. *Ann Surg* 1987; 206: 40.
35. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Sasaki Y, Chang YC, Niimi K. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1986; 73: 1434.
36. Yokoyama I, Carr B, Saito H et al. Accelerated growth rate of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer* 1991; 68: 2095.
37. O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, William R. Liver transplantation for malignant disease: results in 93 consecutive patients. *Am Surg* 1988; 207: 373.
38. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Ann Surg* 1991; 110: 1726.
39. Busuttil RW. Treatment options for hepatobiliary malignancy. *Controversies in Liver transplantation*. Arlington, Virginia, May 9, 1997.
40. Todani T, Tabucki K, Watanabe Y et al. Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts. *Cancer* 1979; 44: 1134.
41. Ito Y, Kojiro M, Nakashima T et al. Pathomorphologic characteristics of 102 cases of thorotrast-related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and hepatic angiosarcoma. *Cancer* 1988; 62: 1153.
42. Pichlmayr R, Wamann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 1994; 20: 335.
43. Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy: a retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989; 209: 88.