



Tumores Hepáticos Malignos

Experiencia en el Hospital de Caldas (1981-1990)

LEON H. E, MD; ARANGO L, MD, SCC.

Palabras claves: Tumores hepáticos primitivos y metastásicos, Hepatoma, Colangiocarcinoma, Hepatocolangiocarcinoma, Cirrosis posnecrótica, diagnóstico patológico, Morbimortalidad elevada.

En el hígado, por su tamaño y circulación, se desarrollan frecuentemente lesiones neoplásicas de tipo primario y secundario.

Dentro del diagnóstico y evaluación de la patología en nuestro Servicio del Hospital Universitario de Caldas durante el período comprendido entre enero de 1981 y diciembre de 1990, se revisaron 275 historias de pacientes con diagnóstico de ingreso de tumores hepáticos; sólo 89 tuvieron un diagnóstico clínico patológico confirmado.

Se analiza el comportamiento general, sintomatología, cuadro clínico, diagnóstico y métodos para llegar a él, así como la evolución y tratamientos empleados y el resultado final de cada uno de los casos analizados. La mortalidad detectada sólo en el 48% de éstos, así como la falta de conocimiento de la suerte de otro número importante de pacientes, lleva a la conclusión de que es necesario crear protocolos de manejo y estrategias de seguimiento a grupos de riesgo y casos confirmados para conocer mejor la magnitud del problema.

INTRODUCCION

Se desarrolla el presente trabajo con la intención de describir la incidencia de la patología tumoral hepática en nuestro hospital y la morbimortalidad de la misma.

Aproximadamente el 50% de los tumores malignos en la especie humana producen metástasis en el hígado. Los tumores primitivos son menos frecuentes (1). La incidencia del cáncer primario hepático es variable; la más alta se da en hombres de Mozambique, de la raza Bantú, pues entre los 20 y 34 años presentan una tasa 500 veces más alta que la observada en EE.UU. (2). También es frecuente en Asia, principalmente en Taiwan, China Continental e

India; mientras en países como España y Grecia sus tasas son moderadamente altas (1, 2).

Minard y Hinterman sugirieron la ingesta de sustancias que llevaban al incremento del hepatoma en animales, y posteriormente se halló que eran micotoxinas (aflatoxinas) derivadas del *Aspergillus flavus* (3).

La gran mayoría de los autores están de acuerdo con la relación entre hepatoma y cirrosis principalmente posnecrótica aunque se relaciona más íntimamente con la ingesta de alcohol que con la hepatopatía alcohólica franca (3-5).

Entre el 60 a 70% de los pacientes con neoplasia, sufren cirrosis concomitante.

El papel del virus de hepatitis B como factor etiológico gana terreno cada día, habiéndose encontrado alta tasa de antígeno de superficie del virus B (AgSHB) en poblaciones que presentan elevada incidencia de carcinoma hepatocelular (CH) (6).

El papel jugado por la desnutrición proteicocalórica, anteriormente relacionada con el CH, ha sido muy debatido y se ha demostrado que ésta no conduce (en niños) a cirrosis hepática como paso previo al origen del CH (1, 4, 6).

El cáncer primario, macroscópicamente puede ser: a) masivo en el 40% de los casos, b) multinodular en el 50%, y c) difuso en el 10% restante (1, 3-5).

De los tres tipos celulares (hepatoma, colangiocarcinoma y mixto) el hepatoma comprende el 80% de los tumores del hígado (4, 5) y su relación con el colangiocarcinoma es aproximadamente de 5 a 1 (5).

El 70% de los pacientes ya presentan diseminación tumoral extrahepática en el momento del diagnóstico. Generalmente hay metástasis en las formas nodular y difusa, pero el 40% del tipo masivo está confinado al hígado. Los ganglios celíacos e hiliares casi siempre están involucrados

Doctores: Hugo E. León T., R-IV de Cirugía General; Lázaro Arango M., Cirujano General, Coordinador del Área de Investigación, Hospital de Caldas, Manizales, Colombia.

y las venas porta y hepática pueden ser invadidas llegando incluso a su oclusión (4, 5, 7).

Los tumores primarios predominan en personas mayores de 50 años y el 75% de los casos se observa en hombres.

El cuadro clínico no presenta un patrón determinado clásico y la mayoría de las veces el diagnóstico clínico es muy difícil. El dolor abdominal y la distensión, son los síntomas predominantes. Hasta un 50% presentan hematemesis, ictericia y ascitis y en casi un 100% suelen estar presentes la anorexia, el edema de los miembros inferiores y la pérdida de peso. Una buena proporción de pacientes presentan circulación colateral abdominal y esplenomegalia (1-8).

Los hallazgos de laboratorio más comunes están representados por incremento de la bilirrubina sérica en la tercera parte de los pacientes. En otro 25% hay elevación de la fosfatasa alcalina con valores normales de aquella (4).

En la actualidad se insiste en la utilidad de la alfa-fetoproteína (AFP), que se halla presente en el suero de aproximadamente el 80% de los pacientes con hepatoma primario (1, 3, 4, 9, 10). En el 10 a 30% de los casos de hepatoma con AFP normal, se ha utilizado como marcador el aumento de la proteína transportadora de vitamina B12 (1, 10, 11).

Los métodos diagnósticos coadyuvantes comprenden: estudios gamagráficos, con alteración en el 90% de los casos de hepatoma (4) y arteriografía, con alteración en el 20% de los casos en fase de hepatograma (4, 5).

El ultrasonido actualmente muestra una gran utilidad en lo que se refiere a la fase inicial de selección y evaluación, con una sensibilidad de aproximadamente un 80% pero una especificidad de un 50% (12). La TAC se constituye en procedimiento de elección para la detección de CH, pudiendo incluso distinguir entre lesiones malignas y benignas en la mayoría de los casos. Además, posee la ventaja de detectar la presencia de patología extrahepática (linfadenopatías, invasión vascular, trombosis tumoral) (12).

La resonancia magnética representa un mayor avance en la imaginología diagnóstica, con la ventaja de no exponer al paciente a significativas cantidades de radiación ionizante o a medios de contraste, pero sin representar una ventaja estadística significativa para detección, comparativamente con la TAC (12).

Se ha planteado la alternativa del diagnóstico laparoscópico teniendo en cuenta el auge de este procedimiento en la última década; aunque invasora, es de baja morbilidad inherente. La biopsia hepática establece un diagnóstico en la mayor parte de los pacientes, con precisión de hasta un 95%.

En lo que respecta al tratamiento del CH, cualquiera sea su morfología, existe progresión rápida hacia la muerte (1, 3-5, 13).

Respecto al tratamiento médico-quimioterápico, las más recientes series han mostrado menos del 10% de rata de respuesta y no se ha demostrado un predominio significativo en lo que se refiere a la mono o poliquimioterapia (1, 2, 5, 6, 13).

El tratamiento quirúrgico aún representa la única posibilidad curativa para el CH, y se constituye en verdadero reto para el manejo operatorio y postoperatorio (1, 3-5, 14). Infortunadamente casi un 75% de los pacientes no son buenos candidatos a las resecciones (cirrosis, extensión global tumoral, enfermedad metastásica, etc). En general cualquier procedimiento realizado representa una supervivencia promedio del 50% el primer mes, contra prácticamente el 0 al 2% a 5 meses (14).

El papel del trasplante, la terapia regional, regímenes de quimio e inmunoterapia adyuvantes, serán las áreas de mayor desarrollo en los próximos años (14).

El hígado es el órgano en el que con mayor frecuencia se presentan los tumores metastásicos. El origen primitivo de estos tumores es tradicionalmente en órganos cuya circulación es afluyente de la vena porta (tracto gastrointestinal, principalmente estómago y colon) y se originan en émbolos tumorales transportados por el torrente venoso porta.

Con frecuencia las metástasis son de tumores mamarios, pulmonares y ováricos. Entre nosotros se ha encontrado que el 65% del cáncer del colon hace metástasis al hígado, el 63% del páncreas, el 61% de la mama, el 46% del pulmón y el 44% del estómago (1, 4, 5, 9, 15).

Comúnmente las metástasis son múltiples y nodulares, mientras que las solitarias se encuentran sólo en un 10% de los casos.

El procedimiento diagnóstico de elección, no invasor, es la gamagrafía y en segundo lugar el ultrasonido. El tratamiento sigue siendo sintomático (1, 15).

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron retrospectivamente 275 historias clínicas con diagnóstico de ingreso de tumores hepáticos en el período comprendido entre enero de 1981 y diciembre de 1990 (10 años). Del total, sólo 89 pacientes se incluyeron en el trabajo, que fueron los que tuvieron diagnóstico comprobado clínico y anatomopatológico.

De cada uno de los casos y previa elaboración de una hoja de recolección de datos se reunieron informes acerca de: edad, sexo, procedencia, cuadro clínico (signos, síntomas, tiempo de evolución), antecedentes (personales, tóxicos, familiares, hepatitis), hallazgos al examen físico, exámenes de laboratorio, ayudas diagnósticas como imaginología, laparoscopia, ubicación tumoral, biopsia (tipo), histología, tratamiento y evolución del cuadro clínico hasta el egreso y los controles posteriores.

HALLAZGOS

De los 89 pacientes, 47 (52.8%) correspondieron al sexo masculino y 42 (47.2%) al femenino. El número de casos por año fue en promedio de 9,9 con una variabilidad de 4 como mínimo y 14 como máximo (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia de casos por año.

Año	Casos	%
1981	4	4
1982	8	9
1983	11	12
1984	8	9
1985	5	6
1986	8	9
1987	14	16
1988	14	16
1989	10	11
1990	7	8
Total	89	100

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 59.7 años (28 a 85) con un predominio del grupo entre 41 y 60 años (41 p) con un 46%, seguido por el grupo de 61 a 80 años (38 p) con un 43%. Llamaron la atención 6 pacientes menores de 40 años con diagnóstico confirmado (7%).

La procedencia de 47 pacientes (52.8%) fue del centro del departamento de Caldas, 38 (43%) del resto de esta sección del país y 4 (4.2%) de otros departamentos.

El tiempo promedio de evolución de los síntomas al momento de la consulta fue de 4.1 meses (3 días a 24 meses) siendo para los hombres de 2.9 meses y para las mujeres de 4.8 meses.

Los síntomas principales en el momento de la consulta fueron (Tabla 2), pérdida de peso, dolor en el hipocondrio derecho y anorexia; y en un segundo grupo, ictericia, masa en el hipocondrio derecho y síntomas generales.

Tabla 2. Síntomas y signos a la consulta.

Síntom. y signos	Núm.ptes.	%
Pérdida de peso	77	86
Dolor hipoc. der.	70	79
Anorexia	35	39
Ictericia	28	31
Crecim. abdomen	28	31
Masa hipoc. der.	13	15
Coluria	21	23
Otros *	31	35

(*) Fiebre, disnea, trastornos mentales y diarrea.

Cincuenta y ocho pacientes, 32 hombres y 26 mujeres (65%) no tenían antecedentes personales significativos y

31, 15 hombres y 16 mujeres (35%) sí referían antecedentes personales, siendo llamativo que 12 de ellos (39%), acusaron neoplasias en el seno, colon, páncreas y estómago, y 15 (48%) refirieron haber padecido hepatitis comprobada; los 4 restantes sufrieron enfermedades de la vesícula biliar (litiasis, colecistitis) (13%).

Antecedentes familiares positivos sólo se anotaron en 2 pacientes (2.3%) con hepatopatía y cáncer gástrico, respectivamente.

Al examen físico lo más llamativo fue la evidente pérdida de peso mayor de 10 kg, en 82 pacientes (92%); posteriormente se halló hepatomegalia significativa (más de 6 cm bajo el reborde costal) en 81 pacientes (91%) y en orden decreciente se hallaron los resultados mostrados en la Tabla 3.

Tabla 3. Hallazgos al examen físico.

Hallazgos	Núm.ptes	%
Pérdida de peso	82	92
Hepatomegalia	81	91
Distensión abd.	64	72
Ictericia	49	55
Ascitis	38	43
Adenomegalias	11	12
Sangrado digest.	2	2

Llama la atención la baja incidencia de sangrado digestivo en comparación con la que presenta la literatura médica (1-8).

Los análisis de laboratorio mostraron primordialmente hiperbilirrubinemia marcada, mayor de 10 mg/mL en 34 pacientes (38%) con notorio predominio de la bilirrubina directa (Tablas 4 y 5).

Tabla 4. Bilirrubinemia total (*).

Valores	Núm.ptes.	%
Normal	40	45
2 a 5 mg%	8	9
5 a 8 mg%	7	8
8 a 12 mg%	9	10
> 12 mg%	25	28
Total	89	100

(*) Valor de referencia 0.25 a 2 mg%.

Las transaminasas se comportaron similarmente, y se observó la TGO moderadamente por encima de los niveles normales (hasta 2 ó 3 veces) en 24 pacientes (27%), severamente aumentada en 36 pacientes (41%), normal en 19 (21%) y no se realizó en 10 (11%). Similar ocurrió con la TGP: se reportó normal en 19 pacientes (21%), moderadamente elevada en 30 (34%), severamente elevada en 30 (34%), y no se realizó en 10 (11%).

Tabla 5. Bilirrubinemia directa (*).

Valores	Núm.ptes.	%
Normal	40	45
1 a 5 mg%	12	13
5 a 10 mg%	14	16
10 a 15 mg%	13	15
> 15 mg%	10	11
Total	89	100

(*) Valor de referencia 0.5 a 1 mg%.

La fosfatasa alcalina se informó normal en sólo 9 pacientes (10%) mientras que en 72 (82%) se halló por encima de lo normal (Tabla 6).

Tabla 6. Valores de la fosfatasa alcalina(*).

Valores	Núm. ptes.	%
Normal	9	10
126 - 300 u%	21	24
301 - 600 u%	24	27
> 600 u%	28	31
No realizada.	7	8
Total	89	100

(*) Valor de referencia 45 a 125 mg%.

Sólo se realizó gamagrafía hepática en 41 pacientes y de ellos fue diagnóstica en 40 (97.7% de las realizadas) y se reportó normal en 1 paciente (2.3%).

La ecografía pudo efectuarse en 50 pacientes, siendo diagnóstica en 44 (88% de las realizadas) y normal en 6 pacientes (12%).

Se sometieron a laparoscopia 46 pacientes (52%), se pudo diagnosticar neoplasia hepática en todos (23 tumores primarios y 23 metastásicos) con predominio de la forma macroscópica nodular superficial en 28 pacientes (61% de las realizadas) y las restantes descritas, como lo muestra la Tabla 7.

Tabla 7. Diagnóstico laparoscópico.

Hallazgos	Núm. ptes.	%
Nódulos superficiales	28	61
Masa lobulada	9	20
Lesión infiltrante	4	9
Carcinomatosis	2	4
Masa ovárica	1	2
Congestión cápsula	1	2
Deformidad difusa	1	2
Total	46	100

Fue posible realizar biopsia por laparoscopia en 43 pacientes (48%) y en los restantes se realizó percutánea o a cielo abierto; endoscopia digestiva y biopsia de adenopatías en 30 pacientes, pues a 16 no se les tomó muestra patológica. El resultado histológico informó: hepatoma en 34 pacientes (38%), colangiocarcinoma metastásico a hígado en 2 pacientes (2%), otros metastásicos en 53 (60%); de estos últimos, los principales fueron: de origen desconocido 19 casos, adenocarcinomas no aclarados en 10 casos, de colon, estómago, páncreas y seno en 15 casos; linfoma y leiomiomasarcoma en 3 casos; del pulmón ovario y laringe en 7 casos.

En los tumores primarios predominó el hepatoma en 34 casos (59% hombres y 41% mujeres); la ubicación más frecuente fue la derecha en 18 casos (53%), izquierda en 7 pacientes y bilateral en 9.

Las metástasis a partir del tumor primario fueron detectadas a: peritoneo en 16 casos y al pulmón en 14 casos. En orden de frecuencia aparecen luego el epiplón, intestino, costillas y tejidos blandos.

TRATAMIENTO

El tratamiento realizado se resume en:

Quirúrgico (resectivo): 1 paciente (1%)

Paliación médica: 55 pacientes (62%).

Ninguno: 33 pacientes (37%).

No se realizó quimioterapia por no disponer de ella y se evitó tratamiento quirúrgico ante estados avanzados y diagnosticados como irrecuperables (88 pacientes en total).

RESULTADOS

La evolución mostró lo siguiente:

Curación en ningún paciente.

Muerte en 43 pacientes (48%).

Desconocida en 46 pacientes (52%)

La muerte se presentó entre la primera y segunda semana, en 41 pacientes (95%) y en la tercera, en 2 pacientes (5%).

Las causas de muerte fueron:

Síndrome de dificultad respiratoria del adulto, en 10 pacientes (23%)

Encefalopatía y sangrado en 18 pacientes (42%).

Sepsis pulmonar en 11 pacientes (26%).

Falla cardíaca en 4 pacientes (9%).

De los 46 cuyo destino se desconoce, 20 (43%) solicitaron alta voluntaria y 26 (57%) se enviaron con tratamiento paliativo analgésico a su hogar.

Se concluye que si bien los tumores hepáticos no son una patología de gran frecuencia en nuestro hospital, cuando aparecen son de características tan avanzadas e irrecuperables que indefectiblemente el total de los casos no alcanza la sobrevivencia mínima. Además, se debe implantar un protocolo de consenso para el enfoque y tratamiento adecuado de cada caso.

Asimismo, es necesario implantar métodos diagnósticos más acordes con el nivel de atención, para brindar una mayor posibilidad diagnóstica, una detección de grupos de riesgo, montar programas de seguimiento y detección precoz de transformación maligna, así como orientar programas de adiestramiento en esta patología tan difícil de enfrentar y más aún de controlar con los medios disponibles entre nosotros.

ABSTRACT

The liver, because of its size and circulation, frequently develops primary and secondary neoplastic lesions. In our service at the Caldas University Hospital between January 1981 and December 1990, 275 medical records were reviewed of patients who had, on admission, a diagnosis of a hepatic tumor. Only 89 of these patients had a confirmed clinical and pathological diagnosis.

An analysis of the general behavior, symptomatology, clinical presentation, work-up and diagnosis as well as the evolution, treatments employed and the outcome of each case is made. A 48% overall mortality was detected; the lack of knowledge of the outcome of a significant group of patients, has led us to conclude that it is necessary to create management protocols and follow-up strategies, both for high risk groups and for confirmed cases in order to get acquainted with the magnitude of this problem.

REFERENCIAS

- Restrepo C: Tumores de Hígado. En: Velez H, Borrero J, Restrepo J, Rojas W: Fundamentos de Medicina. Gastroenterología-Hepatología-Nutrición, 3a Edición, Medellín, CIB, 1990, pp. 517-23
- Higginson J: The geographical pathology of liver disease in man. *Gastroenterology* 1969, p. 57
- Olarte F, Reyes L, Carrillo A: Tumores Hepáticos. En: Olarte F, Aristizábal H, Botero M, Restrepo J; Cirugía, IV Edición, Medellín, U. de A., 1987, pp. 61-70
- Way L, Lim R: Hígado. En: Dunphy J, Way L, Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos, 2a Edición, México D.F., 1980, pp. 572- 86
- Jordan G: Neoplasia de hígado. En: Sabinston D: Tratado de Patología Quirúrgica, 14a Edición, México D.F., 1989, pp. 1200-4
- Rustgi V: Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16 (4): 545-51
- Kassianides Ch, Kew M C: The Clinical Manifestations and Natural History of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16 (4): 553-62
- Motoki T: Hepatic Bruits in Malignant Liver Tumors. *Am J Gastroenterol* 1971; 71: 582
- Alpert A, Kane S et al: Tumors of the Liver. In: Harrison: Principles of Internal Medicine, 9th Edit, Chap 302, 1977, p. 1615
- Kane S P et al: Vitamin B12 Binding Protein as a Tumor Marked for Hepatocellular Carcinoma. *Gut* 1978; 19: 1105-9
- Jones B, Koorey D: Screening Studies and Markers for the Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16 (4): 563-74
- Cooper J N: Imaging and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16 (4): 591-9
- Nerenstone S, Friedman M: Medical Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16 (5): 603-9
- Lee N W, Wong J: The Surgical Management of Primary Carcinoma of the Liver. *World J Surg* 1982; 6 (1): 66-75
- Foster J H, Lundy J: Liver Metastases. *Curr Probl Surg* 1982; 18: 161-202