

Hepatocarcinomas: Estudio de 30 casos Parte I: Epidemiología, etiología, clínica, analítica

*Castillo Begines, E.**
*Montero Vázquez, J.**
*Bello Mimbrera, G.**
*De la Torre Gutiérrez, S.**
*Durán Bermejo, R.**
*Sancho Barriendo, E.**
*Martínez Alonso, M.***
*De la Torre Fernández, J. M.****

RESUMEN

Los trabajos presentados por los autores se relacionan entre sí, por lo que se ha considerado oportuno publicarlos conjuntamente. En la primera parte, resaltan que los tumores primitivos hepáticos son neoplasias poco frecuentes. Sin embargo, dentro de ellos, los hepatocarcinomas son los de presentación más corriente. Se estudia la epidemiología, etiología, clínica y alteraciones analíticas de 30 enfermos diagnosticados anatomopatológicamente de hepatocarcinoma.

En la segunda parte, sobre la base de esos 30 enfermos, se hace un estudio de la radiología, ecografía, gammagrafía, TAC, laparoscopia y arteriografía de los mismos.

Al final de ambas partes se presentan unas conclusiones en las que se sintetizan los aspectos más interesantes del presente artículo.

SUMMARY

Hepatocarcinomas, a study of 30 cases, 1st and 2nd part. The works presented by the authors are in close relationship, that is why they are published together. In the first part, after pointing out that even when primitive liver tumors are little frequent, hepatocarcinomas have a predominant rate of occurrence within them. Epidemiology, etiology clinical findings and analytic alterations in 30 such patients with Pathology reports of «Hepatocarcinoma».

The second part deals with Diagnostic Radiology, Ultrasonography Radionuclide scanning, CT scanning, Laparoscopy and Arteriography performed in these cases. The authors synthesize the most interesting aspects of this work in their final conclusions.

INTRODUCCION

Los tumores primitivos hepáticos son neoplasias de las consideradas

poco frecuentes en los servicios de Aparato Digestivo o Medicina Interna. Dentro de éstos, los hepatocarcinomas son las tumoraciones de más frecuente presentación, siendo raros los colangiocarcinomas, hepatoblastomas o los sarcomas.

La incidencia va siendo cada vez ma-

yor, siendo debido fundamentalmente a un mejor conocimiento de los enfermos afectos de hepatopatías crónicas, en las cuales se puede desarrollar la neoplasia, y a unos medios diagnósticos cada día más fiables.

En el presente trabajo se ha estudiado la epidemiología de estos tumores,

* Capitán Médico.
** Teniente Médico.
*** Tcol. Médico.

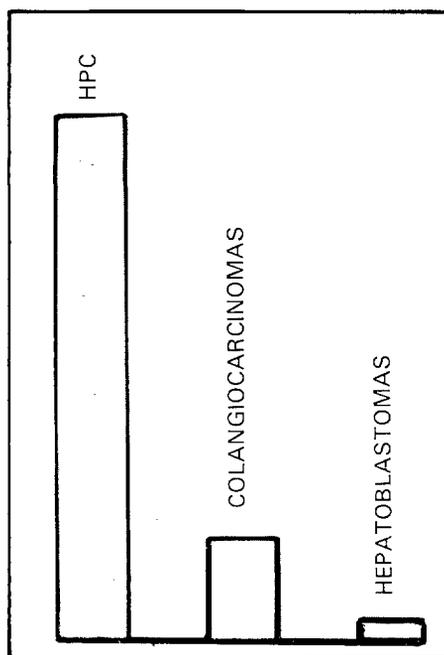
así como las diversas consideraciones etiológicas que han incidido en la aparición de estas neoplasias, forma clínica de presentación y aquellas alteraciones analíticas, tanto las determinadas de forma sistemática como las determinadas por radioinmunoanálisis en pacientes que eran portadores de hepatocarcinoma.

Dentro de las tumoraciones primitivas hepáticas, los hepatocarcinomas (CHP) son las neoplasias más frecuentes, no dejando por ello de ser neoformaciones con baja incidencia en la patología tumoral de un servicio de aparato digestivo.

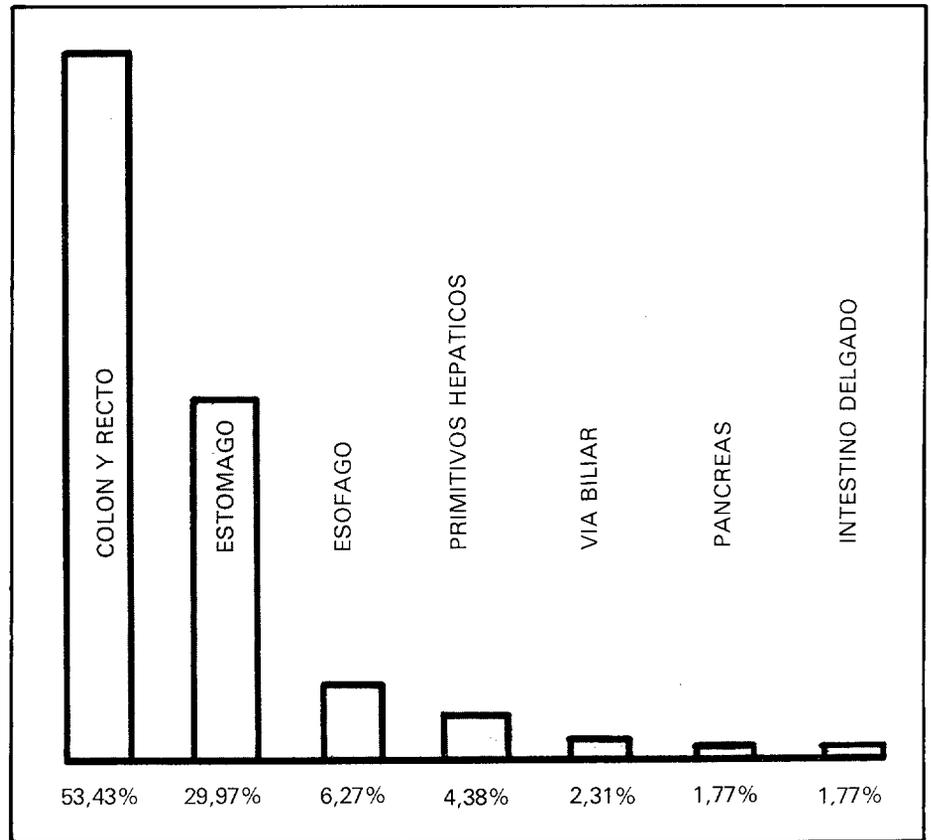
Hemos realizado una recopilación de los CHP diagnosticados en nuestro servicio entre los años 1975 y 1982.

MATERIAL Y METODOS

El trabajo se ha realizado en un total de 30 enfermos diagnosticados de



GRAFICA 2. Clasificación histológica de los tumores primitivos hepáticos incluidos en el estudio.



GRAFICA 1. Distribución de las tumoraciones primitivas de aparato digestivo estudiadas. Los cánceres primitivos de hígado suponen un 4,38% del total.

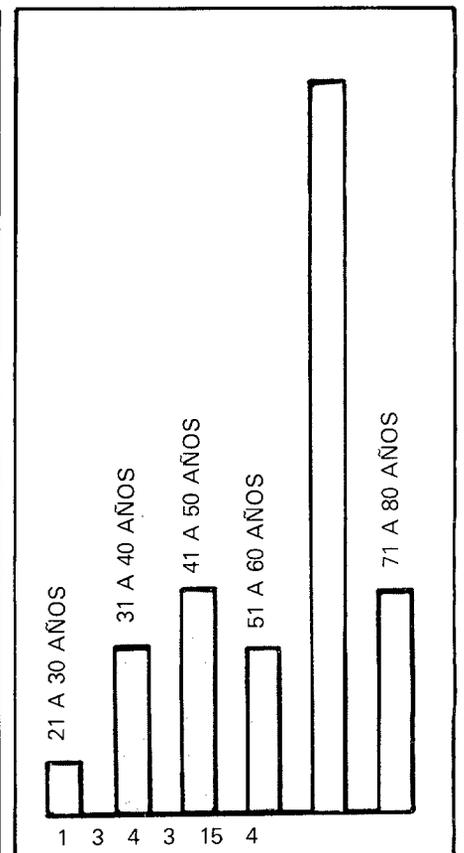
CHP anatomopatológicamente, bien por biopsia o en estudio necrópsico, no incluyéndose en el presente estudio aquellos enfermos que por los medios de diagnóstico empleados en clínica se consideró que eran portadores de una neoplasia primitiva hepática, pero que no se pudo obtener confirmación histológica.

En estos enfermos se han considerado edad, sexo, antecedentes, enfermedad subyacente, clínica y parámetros bioquímicos tanto sistemáticos como los obtenidos por RIA en el momento del diagnóstico histológico. En aquellos enfermos en que se obtuvo el diagnóstico patológico por medio de la necropsia se determinaron los parámetros en el momento en que alguna de las pruebas diagnósticas nos hizo pensar en el desarrollo de la tumoración.

RESULTADOS

En el período comprendido entre los años 1975 y 1982 la incidencia de tumoración primitiva digestiva fue de 844 tumores, siendo el número de tumoración primitiva hepática de 37, que corresponde a un 4,38% del total (gráfica 1).

De estos tumores primitivos hepáticos 30 corresponden a CHP, siguién-



GRAFICA 3. Distribución por grupos de edad de los hepatocarcinomas estudiados.

**Hepatocarcinomas:
Estudio de 30 casos**

**Parte I:
Epidemiología, etiología,
clínica, analítica**

dole en frecuencia los colangiocarcinomas (gráfica 2).

La edad media de presentación fue de 60,5 años en el hombre y ligeramente inferior en la mujer, que fue de 54 años, siendo la década de los setenta la de mayor frecuencia, ya que en ella se presentaron el 50% de estos tumores (gráfica 3).

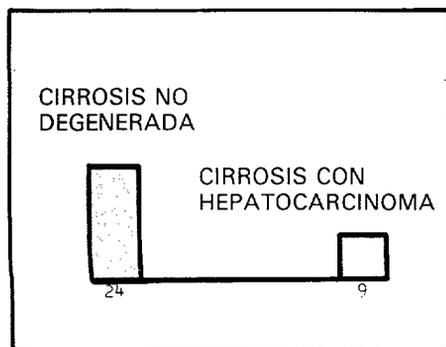
En relación con el sexo, la incidencia de CHP fue de 4:1, afectando más al sexo masculino.

Etiológicamente, diversos factores se han relacionado con los CHP, siendo en nuestro medio la causa fundamental la cirrosis hepática. Así, hemos podido observar que de las 290 necropsias clínicas realizadas entre los años 1975 y 1982, 33 correspondían a enfermos portadores de cirrosis, de los cuales 9 habían desarrollado posteriormente una tumoración, representando el 27,7% (gráfica 4).

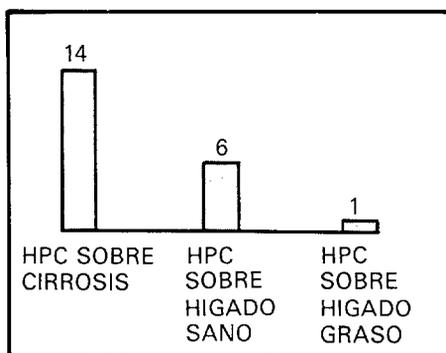
De los 21 CHP diagnosticados por biopsia, el 66,74% asentaban sobre un hígado cirrótico, el 28,5% sobre un hígado sano y el 4,76% sobre un hígado graso (gráfica 5).

Según el tipo de cirrosis, se encontró con mayor frecuencia cirrosis micronodulares en un 61%, macro-micronodulares en un 27% y macronodulares en un 12% (gráfica 6).

El tiempo medio transcurrido entre el primer diagnóstico de cirrosis hepática y el diagnóstico de CHP fue de 6 años.



GRAFICA 4. Porcentaje de HPC sobre cirrosis previa en estudio de necropsias entre los años 1975 y 1982.



GRAFICA 5. CHP diagnosticados por biopsia. Relación con hepatopatía previa.

En nuestra serie, sólo el 20% de los enfermos habían mantenido contacto con el virus de la hepatitis B.

Un CHP se desarrolló en un enfermo que era portador de una porfiria cutánea tarda, que viene a representar el 3,33%.

Clínicamente, la presencia de hepatomegalia dura, irregular, de aspecto tumoral, así como astenia, anorexia, pérdida de peso y dolor en hipocondrio derecho han sido los síntomas más frecuentes observados en aquellos enfermos que han desarrollado CHP, apareciendo ascitis hemorrágica sólo en el 13,63% (gráfica 7).

Analíticamente se han estudiado diversos parámetros, tales como hemáties, leucocitos, glucosa, bilirubina, cociente GOT/GPT, GGT, fosfatasa alcalina, proteínas totales y proteínograma.

Sólo hemos observado alteraciones significativas en los valores de bilirrubina, estando superior a 3 mg. en el 68,42% a base de directa, la fosfatasa alcalina con elevaciones en el 86,36% de los casos y elevaciones de la GGT en el 88,2% (gráficas 8, 9, 10).

El estudio analítico de líquido ascítico no ha aportado nada en el diagnóstico de estos tipos de tumores.

Por medio de RIA hemos encontrado elevaciones de AFP en el 66,67% de enfermos, obteniéndose valores límites entre 0,5 y 1.600 mg/ml., encontrándose el mayor número de valores entre los 100 y los 500 mg/ml. De la misma forma hemos hallado elevaciones poco marcadas en los valores de CEA en el 44,4% de casos.

DISCUSION

Los tumores primitivos hepáticos ocupan el cuarto lugar en frecuencia en relación con las neoplasias primitivas que afectan a aparato digestivo, siendo el CHP el más frecuente entre ellos.

En los estudios necrópsicos realiza-

dos en nuestro hospital, el 3,1% de la casuística total de autopsias corresponden a CHP, cifra que se relaciona a la que publican otros autores españoles y americanos (1, 2, 3, 4).

El varón es el más afectado, debido a una mayor incidencia de hepatopatía de tipo alcohólico, siendo la edad de mayor presentación en la década de los setenta.

La cirrosis fue la enfermedad subyacente en que más se desarrolló, habiendo degenerado en patología tumoral el 27,27%, cifra superior a la de otros autores (2).

En nuestro medio, la cirrosis micronodular es la que mayormente se ha relacionado con el CHP, de forma semejante a lo publicado por autores españoles, pero distintas a las estadísticas americanas, en que la cirrosis macronodular es el tipo más frecuente (5, 6).

La relación entre el virus de la hepatitis B y CHP es variable, oscilando las cifras entre el 6,25 y el 70% (7, 8, 9, 10).

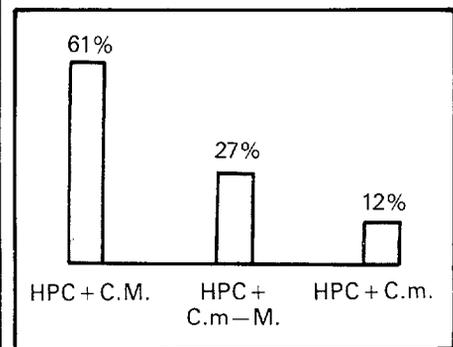
De igual modo, Owata y cols. refieren que en aquellos CHP que se desarrollan sobre hígado sano, los marcadores del virus B son positivos en el 75% de casos (11).

La porfiria cutánea tarda también se ha relacionado con la presencia de CHP (12, 13), aunque para otros autores esta relación sólo es ocasional.

Otros factores han incidido en el desarrollo de CHP, tales como déficit de alfa-1-antitripsina (14), hemocromatosis (15), agentes hepatotóxicos como el tetracloruro de carbono (16), thorotrast (17), aspergillus flavus (18), anti-conceptivos (19, 20).

La clínica no es específica, manifestándose por signos inespecíficos como son hepatomegalia, astenia, anorexia, pérdida de peso o presencia de ascitis hemorrágica, aunque sólo estuvo presente en el 13,63% de casos, estando en relación con otros autores (21, 22).

Analíticamente, la elevación mante-



GRAFICA 6. Porcentajes de los hepatocarcinomas que asentaban sobre cirrosis previa macro o micronodular o de tipo mixto.

nida de bilirrubina a expensas de la fracción conjugada, así como la elevación mantenida de los valores de fosfatasa alcalinas y de GGT, nos hará pensar en el desarrollo de tumoración, no habiéndose encontrado alteraciones significativas en los otros parámetros determinados.

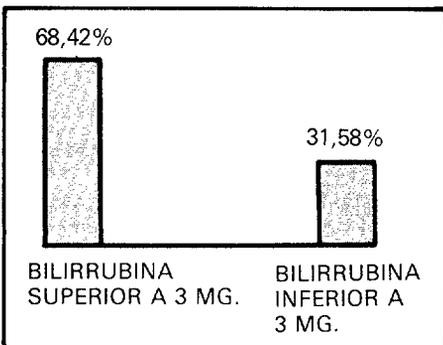
Al igual que en otras publicaciones, no hemos encontrado alteraciones en estudio analítico del líquido ascítico que nos lleven a un diagnóstico de la tumoración (23, 24).

Las elevaciones obtenidas en la AFP son semejantes a la de otros autores (25, 26). Cifras inferiores a 100 ng/ml. se han observado en procesos que cursan con regeneración hepática, tales como hepatitis aguda, hepatitis crónicas activas y cirrosis, pero siempre evolucionan de forma transitoria (27, 28). De igual forma, hemos encontrado de forma transitoria valores superiores a los 500 ng/ml. en procesos metastásicos (29).

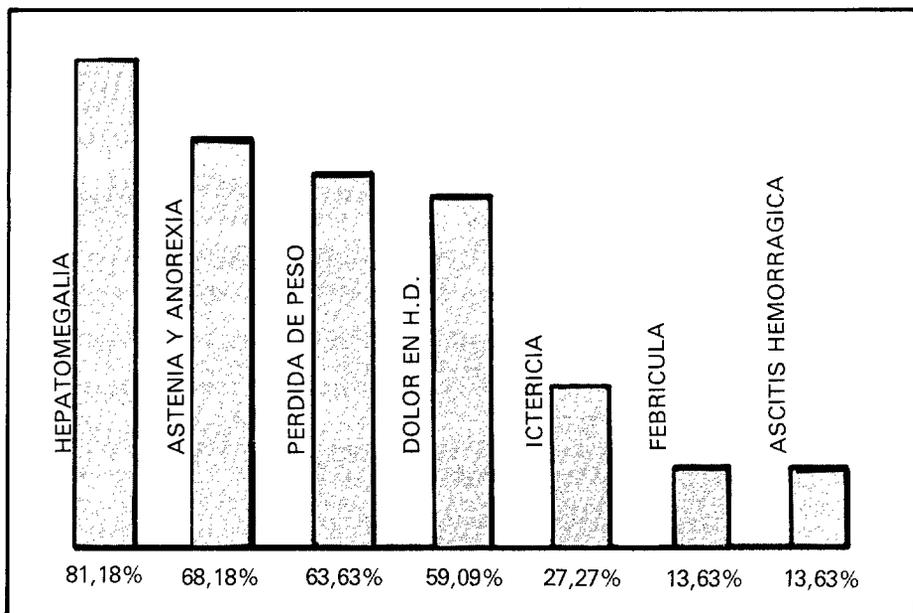
Moreira y cols. no encontró diferencias significativas entre los valores de AFP en suero y en líquido ascítico en estudio de CHP (30).

Sí tiene valor la determinación de AFP tras resección quirúrgica de la tumoración, ya que si es amplia, y en ausencia de metástasis, los valores descienden significativamente (31).

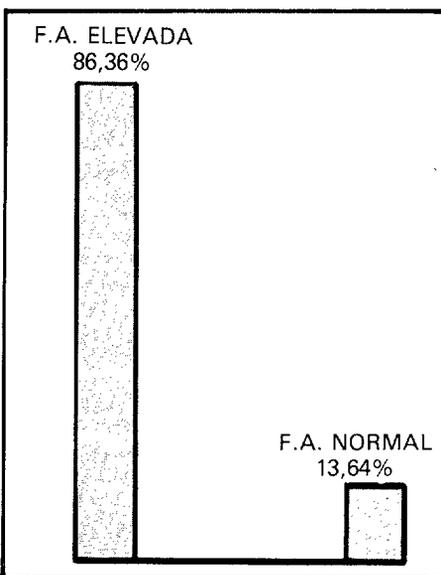
De igual forma, tiene gran valor la determinación de valores de AFP en pacientes de alto riesgo, ya que se ha observado elevaciones marcadas y con



GRAFICA 8. Porcentajes de hiperbilirrubinemia de los enfermos en estudio.



GRAFICA 7. Representación porcentual de la sintomatología observada en el conjunto de los hepatomas revisados.



GRAFICA 9. Variaciones de la fosfatasa alcalina en los tumores hepáticos estudiados.

carácter progresivo incluso dos años antes de estar presente clínica de CHP (32).

Elevaciones poco significativas de CEA se han observado en el 44,44% de casos, cifras en relación con otros autores (33, 34, 35).

CONCLUSIONES

El desarrollo de CHP lo debemos tener presente en enfermos cirróticos y en aquellos portadores de HB Ag, aun sin haber existido patología hepática previa.

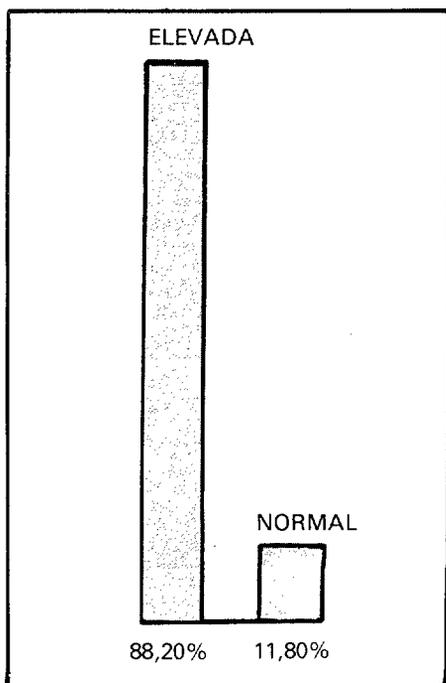
No existen manifestaciones clínicas específicas que nos lleven al diagnóstico de CHP.

Las elevaciones mantenidas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y GGT nos obligará hacer un diagnóstico diferencial de CHP.

Los valores elevados y mantenidos de AFP nos indican la presencia de CHP.

La normalidad de AFP no excluye la existencia de CHP.

Tienen valor las elevaciones progresivas de AFP en población de alto riesgo, y el descenso en los enfermos sometidos a extirpación quirúrgica.



GRAFICA 10. Porcentaje de elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa.

Hepatocarcinomas:

Estudio de 30 casos

Parte I:

Epidemiología, etiología, clínica, analítica

BIBLIOGRAFIA

1. SOLIS HERRUZO, J. A.; MARTIN SCAPPA, M. A.: «Aspectos etiológicos del cáncer primitivo de hígado. I. Frecuencia y factores generales». *Revista Clínica Española*, 143: 459, 1976.
2. HERNANDEZ GUIO; MEROÑO; OJETA; SARASA: «Cáncer primitivo de hígado con y sin cirrosis: Revisión de 50 casos». *Revista Clínica Española*, 135: 455, 1974.
3. SCHIFF, L.: «Enfermedades del hígado», págs. 1199-1223. Ed. española. Ed. Salvat. Barcelona, 1980.
4. LEFKOWITCH, J. H.: «Clínicas quirúrgicas de Norteamérica. Epidemiología y morfología de los tumores hepáticos malignos primarios». *Ed. Interamericana*, 1: 159, 1981.
5. GARCIA, A.; SOLA, R.; ANDREU, M.; PANADES, A.; ARAN, R.: «Hepatocarcinoma. Estudio retrospectivo de 50 casos». Comunicación a la XXVIII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ap. Digestivo. Cádiz, 1983.
6. GALAMBOS, J. T.: «Cirrosis hepática». Ed. Doyma. Ed. española, págs. 410-416. Barcelona, 1982.
7. PONS ROMERO, F.; SAN MIGUEL JOGLAR, G.; RODRIGUEZ DE LOPEZ, C.; DE LAS HERAS, G.; CORTINES, D. G.: «Marcadores del virus de la hepatitis B en el hepatocarcinoma primario». *Gastroenterología y Hepatología*, 4: 391, 1981.
8. PONS ROMERO, F.; SAN MIGUEL, G.; RODRIGUEZ DE LOPEZ, C.; DE LAS HERAS; CORTINES: «Marcadores de los virus B en hepatocarcinomas primarios». Comunicación al XIV Congreso Nacional de Ap. Digestivo. Zaragoza, 1980.
9. SOLIS HERRUZO, J. A.; MARTIN SCAPPA, M. A.: «Aspectos etiológicos del cáncer primitivo de hígado. II. Relación cirrosis hepática-cáncer primitivo de hígado». *Revista Clínica Española*, 143: 465, 1976.
10. PEDREIRA, J. D.; VARGAS, V.; VILASECA, J.; ESTEBAN, R.; HERNANDEZ SANCHEZ GUARDIA, J.; BACARDI, R.: «Carcinoma primitivo de hígado y marcadores del virus de la hepatitis B». *Medicina Clínica*, 75: 279, 1979.
11. OWATA, M.; ASHCAVAI, M.; LIEW, C. T.; PETER, R. L.: «Hepatocelular carcinoma in the USA. Etiologic considerations. Localization of hepatitis B antigens». *Gastroenterology*, 76: 279, 1979.
12. BETANCORT LEON, R.; CAMPOS CANTERO, R.; ROJO CASTEJON, R.; SOLIS HERRUZO, J. A.; MARIN LEON, I.; SCHULLER PEREZ, A.: «Porfiria hepática crónica y carcinoma primitivo hepático. Aportación de seis casos». *Gastroenterología y Hepatología*, 1: 166, 1978.
13. SOLIS HERRUZO, J. A.: «Porfirias. Medicina del postgraduado». Ed. Idepsa, 1: 9, 1979.
14. CASTELLANO TORTAJADA, G.; VAZQUEZ VAZQUEZ, G.; MORILLAS SAINZ, J. D.; SOLIS HERRUZO, J. A.: «Déficit de alfa-1-antitripsina». *Gastroenterología y Hepatología*, 4: 482, 1981.
15. BERENQUER, J.: «Tumores hepáticos». *Gastrum Ed. Jarpyo.*, pág. 34.
16. LIN TIEN YUM: En *Gastroenterología de Bockus*. Ed. Salvat. Ed. en español. Tomo III, pág. 564. Barcelona, 1981.
17. PEDREIRA, J. D.; VARGAS, V.: «Factores ambientales y tumores hepáticos». *Medicina Clínica*, 75: 59, 1980.
18. WARD, J.; SCHIFF, L.; YOUNG, P.: «Needle biopsy of the liver IX. Further experiences with malignant neoplasm». *Gastroenterology*, 27: 300, 1954.
19. RODRIGO MORENO: «Anticonceptivos e hígado». *Gastroenterología y Hepatología*, 3: 149, 1980.
20. HELLING, T.; WOOD, W.: «Oral anti-conceptives and cancer of the liver: Areview with additional cases». *The American Journal of Gastroenterology*, 77: 504, 1982.
21. MARTIN, J.; AYERDI, C.; ANTON, E.; TIBERIO, G.: «Neoplasias hepáticas primitivas. Características clínicas, metodología diagnóstica y evolución». *Oncología*, 80, 6: 44, 1983.
22. MILLAN NUÑEZ-CORTES, J.; CALVO MANUEL, E.; SANCHEZ SANCHEZ, M. L.; ESPINOSA PEREZ, D.; RUBIO PEREZ, P.: «Implicaciones clínicas y analíticas de los hepatocarcinomas». *Revista Española de Aparato Digestivo*, 57: 531, 1980.
23. TORRES SALINAS, M.; BRUGUERA, M.; CABRERA, J.; BALLESTA, A.; RODES, J.: «Característica de la ascitis en la cirrosis hepática y en el carcinoma hepatocelular». *Gastroenterología y Hepatología*, 21: 173, 1979.
24. VILARDEL, F.; CORTES RIUS, M.; ESCODA, J.; FUSTE, L.; QUERALTO, J.: «Gammaglutamiltranspeptidasa (GGTP) en la ascitis». *Gastroenterología y Hepatología*, 3: 92, 1981.
25. VAY LIANG, W. GO: «Antígenos oncofetales del aparato digestivo humano: Conocimientos actuales y aplicaciones clínicas en avances en enfermedades digestivas de J. E. Berk». *Ed. Espaxs.*, págs. 106-117. Barcelona, 1981.
26. KEW, M.: «Alpha-fetoprotein in human liver cancer and other diseases». *Gut*, 15: 814, 1974.
27. HARADA, T.; SHIGETA, K.; NODA, K.; FUKUMOTO, Y.; NISHIMURA, M.; TAKEMOTO, T.: «Repercusiones clínicas de la alfafetoproteína en las cirrosis hepáticas. Estudio evolutivo de cinco años de evolución». *Hepatogastroenterology*, 27: 169, 1980.
28. ALBERT, E.; FELIER, E. R.: «Alfafetoprotein benign liver disease: evidence that normal liver regeneration does not induce AFP synthesis». *Gastroenterology*, 74: 856, 1978.
29. CASTILLO, E.; MONTERO, J.; BELLO, G.; DE LA TORRE, S.; DURAN, R.; SANCHEZ, E.; MARTINEZ, M.; DE LA TORRE, J. M.: «Hepatomegalia por infiltración pseudoquistica hepática». Comunicación a la XXVIII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Cádiz, 1983.
30. MOREIRA, V.; DOMINGUEZ, A.; AVILA, C.; SUAREZ, E.; RUIZ DEL ARBOL, L.; MILICUA, J. M.; GARCIA, A.; MARTIN SCAPPA, M. A.: «Determinación de la AFP en ascitis para el diagnóstico diferencial entre cirrosis y hepatocarcinoma». *Gastroenterología y Hepatología*, 6: 33, 1983.
31. RUBIAL, A.; RICHART, C.; VILASECA, J.: «Radioinmunoanálisis en oncología». *Medicina Clínica*, 72: 128, 1979.
32. HEYWARD, W.; LANIER, A.; BENDER, T.; McMAHON, B.; KILKENNY, S.; PAPROCKI, KLINE, K.; SILIMPERI, D.; MAYNARD, J.: «Detección temprana del carcinoma hepatocelular primario mediante la determinación sistemática de alfafetoproteína en familias de alto riesgo». *Lance*, ed. en español, 4: 179, 1984.
33. ALCOBENDAS, F.; ROCA, M.; VARAS, M.; LUQUE, M.: «Valor de la dosificación del antígeno carcinoembrionario por radioinmunoanálisis en el cáncer gastrointestinal». *Gastroenterología y Hepatología*, 2: 91, 1979.
34. MACUAB, G. M.; URBANOWICZ, J.; KEW, M.: «Carcinoembryonic antigen in hepatocellular cancer». *British Journal Cancer*, 38: 51, 1978.
35. ESCUDERO, J. M.; RODRIGO, I.; MORCILLO, L.; FAEDO, I.; CORNAGO, R.; PEREZ, R.; GARCIA, L.: «Valor de la determinación del antígeno carcinoembrionario en patología digestiva benigna, tumoral, hepatopatías crónicas y hepatomas: estudio de 190 casos». *Revista Española de Aparato Digestivo*, 58: 267, 1980.