

# Regresión espontánea de carcinoma hepatocelular en paciente cirrótico

A. Garrido Serrano<sup>a</sup>, F.J. Guerrero Igea<sup>b</sup>, J.A. Lepe Jiménez<sup>c</sup> y S. Palomo Gil<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Digestivo. <sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>c</sup>Sección de Microbiología. Hospital Comarcal de Riotinto. Huelva.

## RESUMEN

El carcinoma hepatocelular afecta principalmente a pacientes con enfermedad hepática, y su aparición en un hígado sano es muy rara. La cirrosis confiere un riesgo mucho más elevado, por lo que estos pacientes son candidatos a programas de seguimiento y vigilancia. Las pruebas de cribado más comúnmente usadas son la ecografía abdominal y la determinación de alfa-fetoproteína sérica.

El pronóstico del carcinoma hepatocelular no tratado es generalmente grave, incluso pequeños tumores detectados en programas de seguimiento siguen teniendo una mortalidad significativa.

Presentamos el caso de un paciente varón de 71 años de edad, portador de una cirrosis de origen etílico y que fue diagnosticado durante su seguimiento de CHC único de 4 cm de diámetro, negándose a todo tratamiento, a pesar de lo cual evolucionó favorablemente con normalización de los valores de alfa-fetoproteína sérica y desaparición de la imagen ecográfica compatible con carcinoma hepatocelular, encontrándose asintomático por completo 3 años después de su diagnóstico.

## SPONTANEOUS REGRESSION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN A CIRRHOTIC PATIENT

Hepatocellular carcinoma mainly affects patients with liver disease and rarely develops in healthy liver. Cirrhosis greatly increases the risk of developing this malignancy and consequently these patients are candidates for close follow-up and surveillance. The most commonly used screening programs are abdominal ultrasonography and serum alpha-fetoprotein determination.

Without treatment, the prognosis of hepatocellular carcinoma is poor and mortality continues to be significant even in patients with small tumors detected during follow-up.

We present the case of a 71-year-old male patient with alcoholic cirrhosis. The patient was diagnosed during follow-up of a single hepatocellular carcinoma of 4 cm in diameter. Although he refused all treatment, evolution was favorable, serum alpha-fetoprotein levels returned to normal and ultrasonographic images compatible with hepatocellular carcinoma disappeared. Three years after diagnosis, the patient was completely asymptomatic.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 503-505)

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primitivo hepático más frecuente, responsable a escala mundial de un millón de muertes anuales, y es el sexto cáncer más común en el varón y séptimo en la mujer<sup>1,2</sup>. Sus características epidemiológicas así como las manifestaciones clínicas varían en diferentes áreas geográficas<sup>3</sup>, aunque en términos generales el diagnóstico de CHC implica un mal pronóstico. La aparición del CHC tiene una clara relación con la existencia de cirrosis y la infección por los virus de la hepatis

B y C<sup>4</sup>; por ello, el esfuerzo clínico ha de estar dirigido hacia el diagnóstico temprano en estos grupos de riesgo mediante programas de vigilancia para su detección lo más tempranamente posible.

La regresión espontánea de un carcinoma es un fenómeno poco habitual, aún más raramente descrito en pacientes con CHC<sup>5</sup>. Así, utilizando la base de datos Medline en una revisión hasta marzo de 2001 y empleando como palabras clave «hepatocarcinoma» y «regresión espontánea» sólo hemos encontrado 21 casos descritos en la bibliografía.

Presentamos el caso de un paciente portador de una cirrosis etílica, diagnosticado de CHC durante su seguimiento protocolizado y que presentó regresión espontánea del tumor.

Correspondencia: Dr. A. Garrido Serrano.  
Almajarra, 1, bloque 7, 1.º B. Urbanización Jardines de Sta. Eufemia.  
41940 Tomares. Sevilla.

Recibido el 12-6-01; aceptado para su publicación el 3-9-01.

Fig. 1. Lesión ocupante de espacio (LOE) de 4 cm en el lóbulo hepático izquierdo, heteroecoica y de bordes mal definidos.

## CASO CLÍNICO

Varón de 71 años de edad sin antecedentes personales de interés salvo ser bebedor de más de 80 g de etanol/día desde su juventud. En 1990 fue diagnosticado por laparoscopia de cirrosis de etiología alcohólica, en base a episodio de descompensación icterohidrópica; el resto de estudio de cribado de hepatopatía que incluyó: estudio de hierro sérico, ANA, anti-SMA, anti-LKM, AMA, ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina y determinación de virus de la hepatitis B y C fueron normales o negativos. El paciente fue tratado con restricción de sal, reposo y diuréticos y quedó asintomático, pasando a consultas externas de digestivo para seguimiento protocolizado por su enfermedad de base. Desde 1990 hasta enero de 1997 refiere mantener abstinencia alcohólica y se realizan controles semestrales que incluyen hemograma con recuento diferencial, coagulación, glucemia, urea, creatinina, Na, K, bioquímica hepática, colesterol, triglicéridos, proteinograma y alfa-fetoproteína (AFP) que resultan normales, manteniéndose en estadio A según la clasificación de Child-Pugh. Asimismo, se realizaron controles ecográficos semestrales que evidenciaron una ecoestructura hepática nodular compatible con nódulos de regeneración, sin lesiones ocupantes de espacio (LOE); también durante este período se realizaron 2 endoscopias orales que fueron normales.

Pero desde enero de 1997 se detectan alteraciones de la bioquímica hepática y elevación progresiva de AFP sérica (tabla I) que llega a alcanzar un valor de 14.085 ng/ml, junto a LOE de 4 cm en lóbulo hepático izquierdo (fig. 1), compatible con CHC. Se practica tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal que pone de manifiesto una masa de bordes mal definidos y solitaria en lóbulo hepático izquierdo de 4 cm de diámetro, imagen compatible con CHC, sin evidencia de diseminación a distancia.

Se establece el diagnóstico de CHC, pero a partir de ese momento el paciente se niega a proseguir estudio así como a recibir cualquier tratamiento, a pesar de lo cual permanece estable y en controles posteriores se produce normalización completa de los valores de AFP, así como desaparición de la imagen ecográfica, encontrándose completamente asintomático 3 años después de su diagnóstico.

## DISCUSIÓN

La historia natural del CHC sólo se conoce parcialmente; no obstante, es causa de importante morbilidad y

mortalidad. El porcentaje de supervivencia a los 3 años en pacientes asintomáticos con CHC detectado en programas de seguimiento y no tratados es aproximadamente de un 15%<sup>6</sup>, siendo de un 0% a los 4 meses para pacientes sintomáticos no tratados<sup>7</sup>; en cambio, los pacientes cirróticos con CHC bien seleccionados y tratados mediante resección o trasplante hepático pueden alcanzar porcentajes de supervivencia alrededor de un 50-75% a los 5 años<sup>8</sup>. Estos datos han traído como consecuencia la implantación de programas de seguimiento en pacientes de alto riesgo: aquellos con hepatopatía crónica, así como los que presentan infección crónica por los virus de la hepatitis B y C, que han conducido a la detección temprana de tumores asintomáticos que pueden beneficiarse de tratamientos radicales, como la resección quirúrgica, trasplante hepático o tratamientos percutáneos. Para el diagnóstico de CHC los tests de cribado que se utilizan con más frecuencia son la AFP sérica y la ecografía abdominal. La especificidad de la AFP depende del valor sérico de corte seleccionado, considerándose diagnósticas concentraciones superiores a 400 ng/ml en presencia de imagen compatible en paciente cirrótico, así como un incremento progresivo de sus valores plasmáticos<sup>9</sup>.

La regresión espontánea completa del CHC es una situación considerada como excepcional, aunque cada vez son más los casos descritos. Recientemente, se han publicado 2 casos en nuestro medio<sup>10,11</sup>; en ambos, el diagnóstico se basó en valores de AFP superiores a 400 ng/ml e imágenes radiológicas compatibles, sin confirmación histológica, del mismo modo que en nuestro paciente. En el segundo de ellos la regresión se produjo tras tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori*<sup>11</sup>, al igual que en otro caso descrito en la bibliografía<sup>12</sup>, aunque en la actualidad no existen trabajos que analicen la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el CHC. Van Halteren et al<sup>12</sup> revisan 13 casos de regresión espontánea de CHC: los tumores oscilaban entre 2,5 y 13 cm; el 57% fueron confirmados histológicamente y 64% eran productores de AFP. En 3 casos eran multicéntricos, observándose una regresión completa en el 29% de los casos, parcial en el 43% y completada mediante resección quirúrgica el 28% restante. En nuestro paciente, la desaparición de la imagen tumoral por ecografía, así como la normalización mantenida de los valores de AFP y el tiempo de evolución desde su diagnóstico, sin evidencia de lesión tumoral en ninguna zona, permiten considerarlo como un caso de regresión completa.

TABLA I. Evolución en el tiempo de la bioquímica hepática y concentración sérica de AFP

	Enero 1997	Junio 1997	Enero 1998	Abril 1998	Enero 1999	Diciembre 1999	Junio 2000
GOT (U/l) (VN: < 37)	37	34	38	39	43	52	36
GPT (U/l) (VN: < 40)	25	24	25	25	20	34	26
GGT (U/l) (VN: < 50)	43	43	43	52	99	107	50
FA (U/l) (VN: 98-279)	270	284	257	282	322	425	275
BT (mg/dl) (VN: < 1,30)	1,16	0,89	0,83	1,81	1,77	1,91	1,4
AFP (ng/ml) (VN: <15)	3,93	40,0	110,72	1.977,5	14.085,0	3,22	3,70

GOT: glutámico oxalacético transaminasa; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; FA: fosfatasa alcalina; BT: bilirrubina total; AFP: alfafetoproteína; VN: valor normal.

En la bibliografía más reciente se han publicado nuevos casos: uno de regresión espontánea de un CHC de 12 cm que además presentaba trombosis tumoral de la vena porta<sup>13</sup>, otro de regresión espontánea de metástasis pulmonares de CHC aunque el paciente falleció a consecuencia del tumor hepático primitivo que permaneció invariable<sup>14</sup>, así como un caso de recurrencia de CHC después de su regresión espontánea<sup>15</sup>.

El mecanismo de regresión de este tipo de tumores no ha logrado clarificarse, pero se considera que debe ser multifactorial<sup>16</sup>, y se involucran factores sistémicos (como el factor II de crecimiento similar a la insulina, los factores de crecimiento de transformación alfa y beta, así como el factor de crecimiento hepatocitario) que intervendrían en la génesis y crecimiento del tumor, que podrían explicar los casos de regresión del CHC y de sus metástasis. También se involucran factores locales que originarían necrosis tumoral por isquemia de la rama de la arteria hepática que nutre el tumor. Tampoco se conocen las características que podrían hacer sospechar en un paciente diagnosticado de CHC que dicha neoplasia vaya a regresar de forma espontánea, aunque el aumento en el número de pacientes cirróticos sometidos a programas de seguimiento posiblemente traiga consigo un aumento en el número de estas observaciones.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bruix J, Bru C. Tumores hepáticos. *Medicine* 1992; 6: 367-374.
2. Di Bisceglie AM, Rustgi V, Hoofnagle JH, Dusheiko G, Lotze M. Hepatocellular carcinoma. *Ann Int Med* 1988; 108: 390-401.
3. Poenaru D, Szilagyi A, Zabed F, Lamoureux E, Lough JO. Hepatocellular carcinoma: comparison of clinical features among ethnic groups in an area of low prevalence. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 487-494.
4. Villa E, Baldini GM, Pasquinelli C, Melegani M, Cariani E, Di Chirico G et al. Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in Italy: male sex, hepatitis B virus, non-A non-B infection and alcohol. *Cancer* 1988; 62: 611-615.
5. Misawa K, Hata Y, Manabe K, Matsuoka S, Saito M, Takada J et al. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 1999; 34: 410-414.
6. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132-137.
7. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
8. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, García-Pagán JC et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018-1022.
9. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19: 61-66.
10. Herrera A, Erdozain JC, Muñoz F, Cerezo E, Presa M, Molina E et al. Hepatocellular carcinoma: is spontaneous regression possible? *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87: 476-479.
11. Ledesma S, Boada LI, Titó LI, Armengol S, Torres M. Regresión espontánea de un carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 469-470.
12. Van Halteren HK, Salemans JM, Peters H, Vreugdenhil G, Driessen WM. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997; 27: 211-215.
13. Uenishi T, Hirohashi K, Tanaka H, Ikebe T, Kinoshita H. Spontaneous regression of a large hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombi: report of a case. *Surg Today* 2000; 30: 82-85.
14. Toyoda H, Sugimura S, Fukuda K, Mabuchi T. Hepatocellular carcinoma with spontaneous regression of multiple lung metastases. *Pathol Int* 1999; 49: 893-897.
15. Lee HS, Lee JS, Woo GW, Yoon JH, Kim CY. Recurrent hepatocellular carcinoma after spontaneous regression. *J Gastroenterol* 2000; 35: 552-556.
16. Bruix J, Saló J, Bru C, Solé M, Calvet X, Vilana R et al. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4: 329-333.