

Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico

José Manuel Ramia^a, Jesús Villar^a, Karim Muffak^a, Antonio Medina^b, Daniel Garrote^a y José Antonio Ferrón^a

^aUnidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

^bServicio de Radiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) suele aparecer en pacientes afectos de cirrosis hepática o al menos enfermedad hepática crónica. El desarrollo de este tipo de tumores en pacientes sin factores desencadenantes es muy infrecuente. Presentamos una serie de 4 pacientes con CHC en un hígado sano, variante no fibrolamelar, sin infección viral, enolismo y/o hemocromatosis. Tres de ellos fueron intervenidos. Se debaten las características clínicas, las opciones terapéuticas y los resultados de supervivencia y recidiva obtenidos en este tipo de tumores.

Palabras clave: Hepatocarcinoma. Cirugía. Revisión. Hígado.

HEPATOCARCINOMA IN NONCIRRHOTIC LIVER

Hepatocellular carcinoma (HCC) usually develops in patients with liver cirrhosis or chronic liver disease. These tumors are highly infrequent in patients without precipitating factors. We present a series of four patients with nonfibrolamellar HCC arising in healthy liver. None of the patients had viral infection, or showed alcohol abuse and/or hemochromatosis. Three patients underwent surgery. The clinical characteristics, therapeutic options, and survival and recurrence rates in this type of tumor are discussed.

Key words: Hepatocellular carcinoma. Surgery. Review. Liver.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un cáncer muy frecuente y con una gran variabilidad geográfica¹⁻⁵. En la mayoría de los pacientes (90-95%), el CHC se asocia a cirrosis hepática^{2,5,6}, y es muy infrecuente su aparición sin que exista una enfermedad hepática crónica concomitante⁷⁻⁹. Presentamos a 4 pacientes con CHC en hígado no cirrótico (HNC), variante no fibrolamelar, sin infección viral o enolismo acompañante, intervenidos en el período 1999-2004. Se debaten las diferencias etiológicas, terapéuticas y pronósticas de este tipo de CHC.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 70 años, con antecedentes personales de colitis ulcerosa de 20 años de evolución, tratada con 5 ASA y corticoides, sin colangitis

esclerosante primaria. En un control, el paciente refiere dolor en hipocondrio derecho por lo que se le realiza una ecografía y una tomografía computarizada (TC) abdominal en la que se aprecia una tumoración de 11 x 14 cm que afecta a todo el hemihígado izquierdo, y parcialmente al segmento V, con el resto del parénquima normal. Se efectúa una analítica que presentó: bilirrubina total (BT): 0,9 mg/dl; gamma glutamiltranspeptidasa (GGT): 157 U/l; aspartato aminotransferasa (AST): 56 U/l; alanino aminotransferasa (ALT): 56 U/l; fosfatasa alcalina: 96 U/l, y 235.000 plaquetas. El resto de los parámetros los analíticos son normales. La alfafetoproteína era de 6,15 ng/ml (normal: 0-10). La serología frente a los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), y el estudio genético de hemocromatosis fueron negativos; el paciente no consumía alcohol. Se practicó una hepatectomía izquierda que incluyó parte del segmento V. El tumor era un hepatocarcinoma moderadamente diferenciado circundado por tejido hepático sin alteraciones. No existía invasión vascular microscópica o satelitosis. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones. El paciente permanece asintomático y sin signos de recidiva 19 meses después.

Caso 2

Varón de 50 años sin antecedentes personales reseñables. Consulta por dolor en el hipocondrio derecho. La analítica hepática, la alfafetoproteína, el estudio virológico y de hemocromatosis fueron normales. En la ecografía y TC abdominal se observa una gran lesión de 18 cm que ocupa prácticamente todo el hemihígado derecho. Se realizó una hepatectomía derecha reglada. El estudio histológico fue informado como hepatocarcinoma moderadamente diferenciado con parénquima hepático circundante normal. Existía invasión vascular sin satelitosis. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones. El paciente está vivo y sin recidiva a los 22 meses de la intervención.

Correspondencia: Dr. J.M. Ramia.
Buensuceso, 6 4.º D. 18002 Granada. España.
Correo electrónico: jose_ramia@hotmail.com

Manuscrito recibido el 17-2-2005 y aceptado el 6-6-2005.

TABLA 1. Casuística comunicada en los Congresos Nacionales de Cirugía

Hospital	Año	N.º	Cirrosis	Sin cirrosis	Hepatitis crónica	Hígado sano
Hospital Reina Sofía	1995	51	40	11	—	—
Hospital Carlos Haya	1999	50	42	8	6	2
Hospital Vall d'Hebron	2000	108	86	22	13	9
Hospital de Navarra	2000	15	8	7	—	—
Hospital 12 de Octubre	2003	97	64	33	14	19
Hospital Virgen de las Nieves	2005	24	20	4	—	4
Total		345	260	85	33	34

Caso 3

Mujer de 28 años, con retraso mental, *situs inversus totalis* tipo I y síndrome de poliesplenía. Consulta por plenitud posprandial y dolor en hipocondrio izquierdo. En la analítica destaca: GOT: 182 U/l y GPT: 175 U/l. El resto de los parámetros hepáticos, el estudio de coagulación, la alfa-proteína, el estudio virológico y de hemocromatosis fueron normales. La ecografía, la TC abdominal y la angiorresonancia magnética detectaron una gran lesión hepática de 25 cm, que ocupa el 85% del hígado con un mínimo remanente sano, y una ausencia completa de vena cava inferior y la porta sustituida por pequeñas ramas. Se realiza una punción, que es informada como hepatocarcinoma no fibrolamelar. Ante el riesgo quirúrgico por las anomalías vasculares y el escaso remanente hepático se decidió no realizar intervención quirúrgica. Falleció a los 8 meses.

Caso 4

Varón de 78 años, con dolor y sensación de masa en hipocondrio derecho, ASA III. En la exploración presentó hepatomegalia dolorosa a expensas de lóbulo derecho. Presentaba antecedentes personales de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes insulino dependiente y bronquitis crónica. Los resultados de la analítica fueron fosfatasa alcalina 134 U/l, y el resto de los parámetros hepáticos, las serologías virales, y el test de hemocromatosis, negativos; alfafetoproteína: 2,38 ng/ml; CEA: 1,97 ng/ml, y CA19.9: 19,51 U/ml. La TC y la resonancia magnética mostraron una gran masa hepática heterogénea de 13 7 cm, muy vascularizada y necrótica, que desplazaba la vena cava inferior y la porta derecha sin infiltrarlas, englobando la vena suprahepática derecha. La punción-aspiración con aguja fina evidenció un hepatocarcinoma. En la laparotomía observamos una gran tumoración hepática elástica que ocupaba los segmentos 6-7-8-1, de 15 10 10 cm, y un nódulo en el segmento IVb. El hígado, no cirrótico, era algo esteatósico, con un lóbulo izquierdo volumétricamente normal. Se practicó una hepatectomía derecha reglada y una subsegmentectomía del segmento IVb. La maniobra de Pringle fue inferior a 30 min. El estudio histológico del tumor principal fue hepatocarcinoma moderadamente diferenciado, y el del nódulo del segmento IVb hepatocarcinoma bien diferenciado. El postoperatorio fue tórpido, con reintubación a las 72 h por encefalopatía e insuficiencia hepática, probablemente por un remanente pequeño y esteatósico en un paciente anciano; posteriormente, desarrolló un cuadro séptico que condicionó un síndrome de disfunción multiorgánica, y falleció a los 16 días de la intervención.

Discusión

El 90-95% de los CHC se desarrollan en hígados cirróticos. Existen 2 hipótesis para explicar esta relación: los ciclos repetitivos de necrosis y regeneración que se producen en la cirrosis, o que el CHC y la cirrosis sean respuestas independientes a agentes etiológicos comunes⁵. Los CHC en un HNC pueden aparecer en pacientes jóvenes (habitualmente variante fibrolamelar)⁵, o en adultos (CHC *de novo* no fibrolamelar)⁹. Estos últimos suelen presentar hepatopatía crónica por hemocromatosis o en-

fermedad viral⁵. Otros factores etiológicos posibles son: factores genéticos, esteroides, aflatoxinas, nitrosaminas y carcinógenos químicos⁵. Pero un 10% de los pacientes no presenta factor etiopatogénico. En nuestra serie, un paciente tenía colitis ulcerosa, que produce un riesgo relativo superior de padecer tumores hepáticos, posiblemente por la azatioprina y la existencia de autoanticuerpos circulantes. Los pacientes con *situs inversus* presentan una tasa de neoplasias superior, lo que podría explicar el tumor de nuestra paciente. Los otros 2 pacientes pertenecen al grupo sin factor etiológico claro.

La incidencia real de CHC en un HNC es incierta ya que las series quirúrgicas están sesgadas⁴, y oscila entre el 5 al 50% de CHC resecaos^{4,5}. Además, el término HNC se emplea tanto para el hígado sano como para el que presenta hepatopatía crónica, lo que complica la interpretación de los datos⁵. Hemos revisado las comunicaciones al Congreso Nacional (95-04) sobre CHC (tabla 1), y hemos encontrado 5 que incluyen 321 pacientes, de los cuales sólo 30 presentaron un CHC en hígado sano (9,3%). En nuestro centro, esta tasa es del 12,5%.

El tamaño medio del CHC en el HNC es mayor que el se observa en un hígado cirrótico^{2,4,6,7}, y más del 40% supera los 10 cm⁷. Esta diferencia se explica porque a los cirróticos se les realizan ecografías y determinaciones de alfafetoproteína periódicamente, lo que permite detectar pequeños tumores^{3,7}. En nuestro centro, el tamaño tumoral de los pacientes cirróticos fue 4,3 cm frente a los 17,75 cm en los HNC. El CHC en el HNC habitualmente es uninodular (88%) y encapsulado^{4,5,7,10}.

Los pacientes con CHC en el HNC presentan una edad media 10 años inferior a la de los cirróticos¹⁰. El CHC se diagnostica mayoritariamente en varones (ratio 8:1)⁹⁻¹¹, pero afecta igualmente a ambos sexos en individuos menores de 50 años^{6,7}. Nuestra única paciente tenía 28 años⁵. El 80% de los pacientes con CHC en el HNC presentan síntomas, habitualmente dolor abdominal y pérdida de peso⁶. Todos nuestros pacientes presentaban dolor abdominal, que fue el que motivó la consulta médica. La analítica hepática puede mostrar anormalidades, pero la funcionalidad es siempre mejor que la observada en pacientes cirróticos^{4,5}. Hasta un 60% de los pacientes presenta una alfafetoproteína normal, como ocurrió en nuestros pacientes^{6,7}, pero Moya et al¹⁰ observan que el 41% presenta un valor superior a 200 ng/ml.

El diagnóstico de CHC en un HNC puede ser complejo. Ante una lesión sólida en un HNC, se debe diferenciar de otras tumoraciones sólidas como el hemangioma, el adenoma y el colangiocarcinoma intrahepático¹². En la resonancia, los CHC en un HNC se observan como tumores

TABLA 2. Comparación de las características del CHC en hígado cirrótico y no cirrótico

	CHC en cirrosis	CHC en hígado no cirrótico
Edad, años	65	55
Sexo	Varones 8:1	> 50 años: Varones 8:1 < 50 años: varones/mujeres: 1:1
Etiología	VHC, VHB, hemocromatosis	No siempre hay un agente etiológico evidente
Porcentaje del total de CHC	90-95%	5-10%
Clínica	Escasa, diagnóstico en seguimiento	Sintomático: dolor abdominal
Bioquímica hepática	Alterada	Normal/alterada
Alfafetoproteína	Elevada	Normal (60%)
Tamaño	Variable	Grande, 40%: > 10 cm
Nodularidad	Variable	Uninodular (85%)
Bilobar	Variable	Infrecuente
Cirugía	Segmentectomía/resección atípica	Hepatectomía mayor (50-70%)
Trasplante	Sí, con criterios de Milán	No
Variante fibrolamelar	Infrecuente	Frecuente
Supervivencia	Depende del tumor y de la hepatopatía	Depende de factores tumorales y de manejo: 25-45%
Recidiva CHC	Muy elevada	Elevada. Puede plantearse resección

CHC: carcinoma hepatocelular, VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de la hepatitis C.

grandes, únicos y pueden contener una cicatriz central. Actualmente la combinación de TC y resonancia consiguen un elevado acierto diagnóstico.

La exéresis quirúrgica del CHC en un HNC es el tratamiento de elección^{2,4,7,10,11}. Una gran ventaja es que el remanente hepático no es patológico, lo que permite efectuar hepatectomías mayores, con bajos índices de insuficiencia hepática postoperatoria^{2,4,7}. Las complicaciones operatorias más frecuentes son la hemorragia causada por problemas técnicos, la excesiva transfusión y/o los problemas generales hemostáticos del paciente, la embolia aérea y el fallo hepático⁷. La morbilidad varía entre el 20 y el 43%, y la mortalidad oscila entre el 1,9 y el 3,7%^{2,4,7}. La embolización arterial preoperatoria disminuye el tamaño tumoral y puede facilitar la resección, aunque también causa morbilidad². La embolización portal puede ser útil en casos donde se espera un remanente insuficiente.

La indicación de trasplante hepático por CHC está actualmente restringida a pacientes cirróticos con tumores únicos inferiores a 5 cm, o múltiples con un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm, y sin invasión vascular macroscópica^{3,8}. En 1999, Houben et al⁸ publicaron una revisión de 126 casos de trasplante en CHC en un HNC, de los cuales 77 son CHC fibrolamelares. Sus conclusiones son que los pacientes trasplantados tienen una supervivencia del 11,2% a los 5 años en la variante no fibrolamelar, y del 39,4% en la variante fibrolamelar⁸. Esos resultados tan pobres nos indican que el trasplante no está justificado⁸.

La supervivencia a los 5 años, libre de enfermedad y total, oscila en las series entre el 5,1 y el 45% y el 40-53%, respectivamente^{4-7,10,11}, y se eleva al 55-70% en los estadios I⁵. Los factores pronósticos favorables son la presencia de una alfafetoproteína normal, un tumor único, un margen quirúrgico negativo, el tamaño inferior a 10 cm, la ausencia de invasión vascular y el manejo en unidades de referencia^{2,5-7,10,11}. Los pacientes con tumores mayores de 10 cm presentan posiblemente peor supervivencia por la existencia de invasión vascular macro-microscópica^{1,2,7}.

La recidiva es la principal causa de muerte de estos tumores. La tasa de las recidivas en los pacientes con

HNC es similar a la que presentan los enfermos cirróticos¹⁰. El 60% de los pacientes tiene recidiva en el seguimiento; de ellas, el 40-80% es hepática y ocurre en el 80% de los casos durante los 3 primeros años^{7,10}. Ante la recidiva, la existencia de un parénquima sano permite realizar segundas hepatectomías hasta en un 40% de los pacientes^{7,10}.

Bibliografía

1. Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, Batts KP, Regimbeau JM, Chang Y, et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:25-34.
2. Torzilli A, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. No mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non cirrhotic patients. *Arch Surg*. 1999;134:984-92.
3. Figueras J, Ramos E, Ibáñez L, Valls C, Serrano T, Rafecas A, et al. Resultados a largo plazo del tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:410-4.
4. Chang CH, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Long term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the non cirrhotic livers. *Arch Surg*. 2004;139:320-5.
5. Nzeako U, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers. *Am J Clin Pathol*. 1996;105:65-75.
6. Le Treut YP, Pons J, Hardwigen J, Castellani P, Campan P, Hanna X, et al. Carcinoma hepatocellulaire sur foie non cirrhotique. Présentation d'une série de 77 patients opérés. *Chirurgie*. 1999;124:485-93.
7. Bismuth H, Chiche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in noncirrhotic livers: experience with 68 liver resections. *World J Surg*. 1995;19:35-41.
8. Houben KW, McCall JL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients without underlying liver disease: a systematic review. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:91-5.
9. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*. 2003;52 Suppl 3:1-8.
10. Moya A, López R, San Juan F, Serralta A, De Juan M, Pareja E, et al. Patrones de calidad en el manejo del carcinoma hepatocelular mediante resección hepática: criterios de selección y resultados en una Unidad de referencia de cirugía hepatobiliar. *Cir Esp*. 2004;76:101-6.
11. Nagasue N, Ono T, Yamanoi A, Cono H, El Assal ON, Taniura H, et al. Prognostic factors and survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma without cirrosis. *Br J Surg*. 2001;88:515-22.
12. Valls C, Figueras J, Jaurrieta E. Diagnóstico por imagen del nódulo hepático: una aproximación por escenarios clínicos. *Cir Esp*. 2001;69:490-7.