

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**CARCINOMA HEPATICO PRIMARIO, SU ESTADO ACTUAL  
Y UNA REVISION DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS  
EN EL HOSPITAL GENERAL DEL IGSS DE ENERO  
DE 1970 A DICIEMBRE DE 1979**

MARCOS ALFONSO TARACENA HERNANDEZ

## CONTENIDO

- 1.- *INTRODUCCION*
- 2.- *JUSTIFICACION*
- 3.- *OBJETIVOS*
- 4.- *HIPOTESIS*
- 5.- *REVISION BIBLIOGRAFICA*
- 6.- *RESULTADOS DE LA INVESTIGACION*
- 7.- *DISCUSION DE LOS RESULTADOS*
- 8.- *CONCLUSIONES*
- 9.- *RECOMENDACIONES*
- 10.- *BIBLIOGRAFIA*

## INTRODUCCION

Las neoplasias primarias del hígado casi siempre son de origen epitelial, denominándoseles Carcinomas Hepáticos Primarios.

Si bien su incidencia en Guatemala es relativamente baja en comparación con la reportada en otros lugares como Asia y África, y también baja en comparación con otras neoplasias más frecuentes como lo son el Cáncer del Cérvix y de Mama; encontramos que hay ciertas circunstancias que la hacen interesante de estudiar tales como: Su relación con Cirrosis, en particular la del tipo post-necrótico; con Hepatitis Viral, sobre todo la del tipo B; con pacientes que padecen de Hemocromatosis; con pacientes del sexo masculino que tienen antecedentes valorables de etilismo, etc.

Sabemos que su pronóstico es muy sombrío por el hecho de que en la mayoría de los casos su diagnóstico se hace tarde, encontrándose ya con un proceso diseminado para el cual los tratamientos de tipo paliativo no tienen ninguna utilidad, por lo que el tiempo de sobrevida es muy corto.

Desde hace algunos años se ha venido investigando sobre nuevas técnicas que permitan dar el diagnóstico lo antes posible. De ello se desprendería la posibilidad de poder aplicar tratamientos más efectivos y así mejorar la sobrevida.

A través de este trabajo de Tesis pretendo analizar las características, evolución, tratamiento aplicado, pronóstico y sobrevida en los casos de nuestra serie. Es mi mayor inquietud realizar una amplia revisión bibliográfica sobre el tema, para tener una mejor idea del estado actual de la enfermedad y así poder analizar en forma más completa todos sus aspectos, con la finalidad de poder dar conclusiones y recomendaciones que ayuden a mejorar el manejo, y por consiguiente el pronóstico de esta neoplasia en Guatemala.

## JUSTIFICACION

A través de la experiencia adquirida por la revisión de investigaciones similares, hemos notado que el pronóstico del Carcinoma Hepático Primario es realmente malo.

Encontramos a su vez que la gran mayoría de casos detectados, se encuentran ya en una fase terminal al momento del diagnóstico.

De aquí pues que cualquier esfuerzo encaminado a mejorar éstos y otros aspectos relacionados con esta neoplasia, sea de beneficio para el médico tratante, y como consecuencia para los pacientes que padecen de esta enfermedad.

Mediante este trabajo pretendo contribuir en algo para que todos aquellos que se dediquen al estudio de este tema, encuentren nuevas fuentes de información que los puedan orientar en la detección temprana y en el manejo de los pacientes con esta neoplasia.

## OBJETIVOS

- 1.- *Revisar los casos de Carcinoma Hepático Primario Diagnosticados en el Hospital General del IGSS, durante el período comprendido de enero de 1970 a diciembre de 1979.*
- 2.- *Analizar el cuadro clínico con que se presenta, los principales hallazgos al examen físico, las alteraciones de los laboratorios, los medios diagnósticos utilizados y el tratamiento aplicado.*
- 3.- *Señalar las posibles causas predisponentes.*
- 4.- *Realizar una amplia revisión bibliográfica sobre esta neoplasia.*
- 5.- *Extender nuestro conocimiento sobre el tema.*

## HIPOTESIS

- 1.- *El Carcinoma Hepático Primario tiene una larga sobrevida.*
- 2.- *El Carcinoma Hepático Primario se presenta con igual frecuencia en ambos sexos.*
- 3.- *El Carcinoma Hepático Primario se presenta con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes valorables de etilismo.*

## CARCINOMA HEPATICO PRIMARIO

Las neoplasias que se originan en el Hígado casi siempre son de origen epitelial y pueden clasificarse según su histología en:

- Carcinoma de Células Hepáticas o Hepatocarcinoma.
- Carcinoma de Células de los Conductos Biliares o Colangiocarcinoma.
- Carcinomas de Tipo Mixto.

Al Hepatocarcinoma le corresponden del 80 al 90% de todos los casos, no existiendo propósito práctico en diferenciarlos de los otros, razón por la cual nos basaremos principalmente en él.

Esta neoplasia primaria del hígado llamada también Carcinoma Hepatocelular, es un tumor con amplia variación de su incidencia en diferentes áreas del mundo. Por un precedente ya viejo también se le ha denominado como Hepatoma, término que inicialmente fue utilizado por Monier-Vinard para designar procesos malignos, pero que en la actualidad ya no es lo suficientemente específico como para utilizarlo (75,79,92).

En los lugares donde ocurre con frecuencia como China, Japón, el Sureste Asiático, la región al Sur del Sahara, Sur África e incluso en otros en donde se reporta como la neoplasia más común tal el caso de los aborígenes del Senoi en Malasia, los reportes clínicos mencionan la relativa facilidad con que se diagnostica en pacientes jóvenes pues se presenta como una masa dolorosa en el cuadrante superior derecho, mientras que en áreas de menor incidencia como Europa y América, la literatura hace énfasis en su presentación como un paulatino deterioro del paciente alcohólico cirrótico, o como se presenta a través de Síndromes Paraneoplásicos como: hipoglicemia, hipocalcemia, o eritrocitosis (3,39,87).

Es largamente conocido el hecho de que el Carcinoma Hepático Primario (CHP) está relacionado inversamente en cuanto a factores socioeconómicos, lo que sugiere que la exposición a hepatocarcinógenos ambientales, puede estar en parte dependiente de factores culturales (3).

El CHP tiene uno de los pronósticos más pobres de las neoplasias del sistema Gastrointestinal.

A continuación hablaremos de sus características logrando ver a través de ello un panorama general del estado actual de la enfermedad, poniendo especial énfasis en lo que a su diagnóstico temprano se refiere, lo cual es primordial para lograr aplicar un tratamiento adecuado y conseguir así la mejor sobrevida posible (40).

## INCIDENCIA

La frecuencia aproximada del Carcinoma Hepático Primario a principios de siglo era de 1.3 por mil autopsias, aunque algunos autores orientales como Yamane y Mori reportaron 22.8 por mil autopsias. Berman cita que el CHP entre los Bantúes representa el 50% de todas las neoplasias. Según Solís Herruzo y col. la incidencia del CHP ha aumentado a una frecuencia que aparentemente no se aparta del tumor Pancreático o Vesicular (85).

En una revisión de 2635 necropsias efectuadas aquí, se encontraron 10 casos de CHP, lo cual representó un 0.6% (32). Otro estudio sobre neoplasias del Hígado, Vías Biliares Extra-hepáticas y Páncreas, reportó 120 casos, de los cuales 7 eran primarios del Hígado, correspondiéndoles un 6% del total (94). Por otro lado en Japón Miyake encontró en 6429 necropsias 152 casos de CHP (2.36%), Patton en Detroit en 12980 necropsias encontró 60 casos (0.46%), López-Corella en México reportó 0.56% (36).

Actualmente el Carcinoma Hepático Primario en Europa y América viene a suponer del 1.2 al 2.5% de todos los cánceres (69,85). En Guatemala representa aproximadamente el 2% del total de neoplasias diagnosticadas (61).

## ETIOLOGIA

Existe una amplia variación geográfica en lo que a incidencia del tumor se refiere, así mismo hay una variedad de factores etiológicos que podrían ser importantes en el aparecimiento de la neoplasia y a los cuales nos referiremos a continuación. (1) Las infecciones Virales Persistentes, (2) Enfermedades Hepáticas Crónicas, (3) Hepatocarcinógenos en el Alimento, (4) Infecciones Parasitarias a nivel Hepático, (5) Factores de Tipo Genético y (6) Factores Hormonales (8,75).

Con respecto a las Infecciones Virales Persistentes, desde el descubrimiento del Antígeno de Superficie de la Hepatitis B por Blumberg, Alter y Visnich en 1965, se ha detectado una gran relación entre la Hepatitis de Incubación Larga o Hepatitis B y el Carcinoma Hepático Primario. Se sabe que ésta se presenta en forma endémica en varias partes del mundo como Asia y África, lo cual queda manifiesto a través de una alta incidencia de antigenemia para la Hepatitis B entre la población normal (12,35). Si bien no se ha detectado aumento de la incidencia de CHP después de una epidemia de Hepatitis, es muy importante el hecho reportado por varios investigadores quienes han encontrado el Antígeno de Superficie de la Hepatitis B (HBsAg) en porcentajes que van del 9 al 80%, especialmente en aquellos pacientes con Cirrosis asociada al Hepatocarcinoma. Prince y Col. encontraron el HBsAg positivo en el 41% de sus pacientes en Senegal, Teng y col. en el 80% de sus pacientes en Taiwan y Solis Herruzo en el 78% (86,87).

Así pues se piensa que el virus de la Hepatitis puede estar asociado a la progresión de ésta a Cirrosis, siendo entonces también

posible que juegue un papel importante en el desarrollo del Hepatocarcinoma (91).

Resumiendo, la Hepatitis Viral ha sido sugerida como causa de CHP y si bien es cierto que los resultados al respecto son variables, es evidente que entre ambos procesos existe una relación más que pura coincidencia (86).

De las enfermedades Hepáticas Crónicas, es la Cirrosis la que con más frecuencia se asocia al Carcinoma Hepático Primario (CHP). Esta asociación en porcentajes varía del 30 hasta el 90%, McSween la encuentra en el 76.5% de sus Hepatocarcinomas, Ihde en el 69%, Edmonson en el 89% y Linder en el 56%. Histológicamente el tipo de cirrosis más comúnmente encontrada en esta asociación es la macronodular-postnecrótica (79,85). De todo esto puede desprenderse fuerte sospecha de una relación etiológica entre el CHP y la Cirrosis, pensándose que ésta cualquiera que sea su etiología predispone al hígado frente a la acción de sustancias cancerígenas ya sean exógenas o endógenas, hasta el momento desconocidas (86).

La Hemocromatosis figura entre las formas de cirrosis que con más frecuencia se complica con Carcinoma Hepático Primario. En su investigación McSween encontró CHP en el 22% de las Hemocromatosis. Es importante hablar también en este momento sobre el papel que juega el Alcoholismo en relación con el Hepatocarcinoma. Este antecedente se encuentra en unas series hasta en el 76% de los casos asociado con cirrosis y CHP, mientras que en otras tan sólo en el 9%, razón por la que se considera que no hay bases realmente sólidas como para confirmar que el Alcoholismo es un factor etiológico en esta neoplasia (11,99).

Muchas sustancias naturales pueden comportarse como hepatocarcinógenos tales como las sales de arsénico, el cloruro de vinilo, la agaritina y especialmente las micotoxinas. Estas últimas

fueron sugeridas por Davidson en 1960, siendo la Aflatoxina la principal de ellas. Esta Aflatoxina es uno de los productos metabólicos del crecimiento del hongo *Aspergillus Flavus*, la cual originalmente se pensó que crecía únicamente en productos ricos en proteínas tales como el maíz y las nueces, pero después se demostró que también los hacía en otras comidas más comunes. Estos compuestos se han encontrado en los alimentos y en la orina de niños hindúes con cirrosis.

La Aflatoxina purificada consiste en una familia muy relacionada con sustitutos de las bifuranos-coumarinas con un grupo lactona insaturado, teniendo en común una parte central 5-metoxycoumarina la cual es responsable por una característica de fluorescencia de color azul bajo la acción de la luz ultravioleta. Parece ser rápidamente absorbida en el tracto digestivo, alcanzando niveles séricos altos en aproximadamente 2 horas, siendo excretados por las heces, bilis y orina. La Aflatoxina produce una serie de cambios bioquímicos tales como alterar la síntesis de DNA, RNA, e inhibir la mitosis. Puede inhibir también la formación de ciertas enzimas y si esto sucede en las que se encargan de su destoxicificación, el efecto de la Aflatoxina será sostenido.

La Aflatoxina B-1 es la más tóxica, aunque esta toxicidad dependerá también de la especie del compuesto, de la dosis y duración de la ingestión. Hasta el momento no hay evidencia directa en el hombre de esta toxicidad, pero en cultivos de tejidos expuestos se han desarrollado cambios tóxicos. Es importante considerar también que la Aflatoxina sólo es uno de los 7 compuestos metabólicos tóxicos que produce el *Aspergillus Flavus* (3,42).

No está claro si la Infección Parasitaria del Hígado predispone a la aparición del Carcinoma Hepático Primario. Sin embargo, desde que Hou en 1956, describió en Hong Kong la elevada incidencia de pacientes con infestación de *Clonorchis Sinensis* y CHP, múltiples investigaciones se han realizado,

notándose que la infestación con *Clonorchis Sinensis* y otros parásitos como el *Opisthorches Viverino* se presenta con mucha más frecuencia en países orientales como India, Corea, China, etc., y que la mayoría de los tumores a los que se asocian son del tipo de conducto biliar (51,60).

Hay algunos hechos que rechazan el factor Genético como causa del Hepatocarcinoma, siendo uno de ellos, el que personas nacidas en los lugares donde la incidencia de CHP es alta, al emigrar a otras partes como Europa o América padecen la enfermedad con una frecuencia similar a la de los del país que los adoptó (85). Buscando algún tipo de factor Genético en la etiología del CHP, se efectuaron estudios con Antígenos de Histocompatibilidad (HLA). El HLA= H(human, L(Leukocyte), A(antigen), es un complejo gen localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en una posición definida llamada "locus". En uno de estos estudios hecho en 102 pacientes africanos con CHP, los resultados del HLA se compararon con un grupo control de pacientes sanos, no teniendo dichos resultados una frecuencia significativa, es decir, que no se encontraron evidencias de una predisposición genética para el CHP.

Por otro lado, indudablemente existe una relación entre la infección crónica con el virus de la Hepatitis B y el CHP, pensándose entonces que una predisposición genética para el estado de portador crónico de este virus podría tener una influencia aunque indirecta, sobre la etiología del tumor. Sin embargo, estudios al respecto tampoco han sido significativos para probar tal cosa (43,28).

Con respecto a los Factores Hormonales llama mucho la atención la predominancia del Cáncer Hepático Primario en el hombre, lo cual podría sugerir que ciertos factores hormonales influencian de manera importante en la etiología del tumor.

Desde 1970 ha aumentado la evidencia de que los

anticonceptivos pueden causar una variedad de tumores hepáticos, ya que se tiene mayor número de casos reportados, hay referencias de regresión del tumor al dejar de tomarlos, y se ha visto recurrencia del tumor después de quitarlo en pacientes que volvieron a tomarlos.

En general se sabe que dichos tumores son benignos la mayor parte del tiempo y aunque hay reportes de transformación maligna en algunos casos, todavía hacen falta más estudios concluyentes al respecto. La edad riesgo en estos casos está entre los 20 y 40 años, y por lo general la neoplasia se manifestará como una masa con gran potencialidad hemorrágica, que parece estar relacionada inversamente con el grado de diferenciación y que tiene un pronóstico realmente malo (10,20).

Como hemos visto, el Carcinoma Hepático Primario se ha relacionado con factores Infecciosos, Dietéticos, Químicos, etc., pero con la Radiación muy raramente. Sin embargo el efecto de la Radiación como carcinógeno es bien conocido. Millis y Lewin al hablar al respecto dividen los efectos de ésta sobre el hígado en tres clases: Agudos, intermedios y Crónicos. Los Agudos muestran congestión controlobuillar con ruptura de sinusoides y los Crónicos alteración de la arquitectura de los lóbulos hepáticos más fibrosis y esclerosis perivascular. Se cree que el daño se produce en la fase de más actividad durante la división del DNA (54). En las áreas donde el tumor es más frecuente parece ser que los factores a los que están sometidos estas poblaciones influyen no sólo aumentando su frecuencia, sino favoreciendo su aparición más precoz.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Las Neoplasias Hepáticas frecuentemente escapan a la detección clínica debido a que en la mayoría de los casos, se presentan como un progresivo deterioro del paciente cirrótico, y en otros como trastornos metabólicos tales como policitemia, hipocalcemia, hipoglucemia. Esto explica el porqué cuando se llega

a detectar el proceso, éste ya se encuentra diseminado, siendo imposible aplicar un tratamiento efectivo (8,35).

**Edad:** Las edades a las que con mayor frecuencia se presenta el CHP están comprendidas entre los 50 y 70 años, en cerca del 75% de los casos, sobre todo en países en donde su incidencia es baja. Sin embargo, en aquellos que tienen una incidencia elevada, con más frecuencia lo encontramos entre los 35 y 40 años.

**Sexo:** El 80 a 90% de los casos se presentan en pacientes del sexo masculino, siendo ésto aún más evidente en los países que tienen una mayor incidencia.

**Sintomatología:** La mayoría de autores coinciden en mencionar que el 70 a 75% de los casos habían iniciado su sintomatología en el último año, y más de las tres cuartas partes de éstos, durante los últimos seis meses antes de consultar.

**Motivo de Consulta:** La mayoría de pacientes consultó por dolor abdominal localizado sobre todo en el cuadrante superior derecho y epigastrio, refiriendo como síntomas principales astenia, anorexia y pérdida de peso. Los pacientes cirróticos también referían con frecuencia ictericia, distensión abdominal y vómitos (36,40).

Jiménez Díaz y Berman aconsejan sospechar sobre el CHP, en toda cirrosis sobre la que se implante un cuadro febril sin encontrar foco infeccioso alguno que la explique (36). En algunos casos una masa a nivel hepático fue detectada por el paciente, siendo ésta su motivo de consulta.

El Carcinoma Hepático Primario se puede presentar también como una Hemorragia Gastrointestinal Superior causada por várices sanguíneas secundarias a hipertensión portal, como Síndromes de Comprensión medular, como un absceso hepático, o como un

#### Abdomen Agudo (84).

El Hepatocarcinoma como sabemos es una causa relativamente frecuente de ruptura espontánea del hígado, o de ruptura después de traumatismos muy leves, dando lugar a la presentación de un hemoperitoneo y consecuente abdomen agudo, lo cual hace que ésta complicación sea en algunas ocasiones la primera manifestación de la neoplasia. La hemorragia en estos casos podría deberse a que la superficie del tumor es muy friable a causa de su mucha vascularización o por necrosis en el centro del tumor la cual erosiona un vaso provocando el sangrado. Por otro lado también el cuadro de abdomen agudo puede ser causado por la neoplasia hepática, sin que en la laparotomía se encuentre evidencia de sangrado. Algunos autores atribuyen este síndrome doloroso a la retención biliar debida a la compresión de los conductos intrahepáticos por la masa tumoral, o a que la necrosis y la hemorragia intratumoral contribuyen al aumento de la tensión intracapsular originando el cuadro abdominal. Esta última teoría está basada en el hecho de que en estos casos, el dolor desaparece después de efectuar la biopsia hepática (15,37,53,59,63).

Las metástasis óseas del CHP han sido reportadas con frecuencia como responsables de la primera manifestación de la neoplasia. Por lo general, éstas son metástasis únicas localizadas con mayor frecuencia en vértebras, costillas o huesos largos como el fémur (97).

En ocasiones las metástasis localizadas a nivel vertebral se pueden manifestar como Síndromes de Comprensión Medular, lo cual según publicaciones neurológicas tienen una incidencia baja. Kennedy encontró 3 en 103 casos estudiados, Weight 1 en 84, y Arseni 7 en 231. A pesar de ello es muy importante tener en mente que el Carcinoma Hepático Primario también puede manifestarse inicialmente en esta forma (55).

Finalmente mencionaré que otra forma de manifestarse del

CHP, es a través de una hemorragia dentro de los conductos biliares o Hemobilia (30).

**Examen Físico:** Los hallazgos al examen físico encontrados con mayor frecuencia en las series investigadas son: Hepatomegalia en aproximadamente el 80% de los casos, ascitis, adenopatía axilar y supraclavicular en el 50%, estigmas cutáneos de hepatopatía (eritema palmar, telangiectasias, ginecomastía, etc.) en 40, caquexia y esplenomegalia en aproximadamente 20 a 30% de los casos. Por otra parte en los pacientes cirróticos se detectaron estigmas cutáneos en casi el 100% de los pacientes, hepatomegalia en 80 a 90%, y esplenomegalia al igual que ascitis en aproximadamente 60% de los casos (32,36,39,61).

## LABORATORIO

A continuación se mencionarán los distintos exámenes de laboratorio encontrados en los pacientes con Carcinoma Hepático Primario, especialmente la utilidad de algunos de ellos para guiar nuestras investigaciones hacia el diagnóstico de la neoplasia.

Durante la primera consulta se detecta una hemoglobina por abajo de 9 gramos en un 40% de los pacientes, mientras que el recuento de blancos está normal en un 80 a 90% de los mismos. El resto de los exámenes por lo general son de deterioro hepático, especialmente la fosfatasa alcalina, las transaminasas y la 5-nucleotidasa, las cuales están alteradas en más del 80% de los casos. Menos frecuentemente se alteran las bilirrubinas, la relación A/G y el tiempo de protrombina. La Alfa-Proteína (AFP) se encuentra en cerca del 70% de los casos, y el HBsAg se detecta en un 20 a 50% (39,99). En los casos estudiados en nuestro medio por lo general la fosfatasa alcalina estaba poco alterada, las bilirrubinas y transaminasas alteradas en cerca del 60% de los casos, mientras que la BST estaba anormal en el 100% (32,61). Como es de suponer los resultados en los distintos estudios varían al respecto, pero en general su presentación es similar a la que he

mencionado.

La Disproteinemia en los pacientes con cirrosis es algo que frecuentemente se observa, presentándose como una hipalbuminemia e hipergammaglobulinemia del tipo policlonal. Esta hipergammaglobulinemia también se puede observar en pacientes con CHP y cirrosis, encontrándose que en algunos casos el aumento se hace sólo a expensas de uno de sus componentes, con lo cual es clasificada como una gammopathia monoclonal. Esta incluye todas las alteraciones que se caracterizan por el rasgo común de la excesiva proliferación de una "clona" de células productoras de inmunoglobulinas, la cual se detecta como una banda homogénea en la electroforésis. Dicha gammopathia por lo general es del tipo IgA, ignorándose si es debida a la neoplasia, a la cirrosis o a ambas. Sin embargo, es muy destacable el hecho de que en una serie de 306 pacientes, únicamente dos presentaban esta gammopathia monoclonal, y precisamente en estos dos asociada con el CHP (22,77).

Con respecto a los lípidos séricos tanto en la cirrosis como en el Hepatocarcinoma, por lo general no se les encuentra alterados (98).

Desde 1897 (Camus y Gley), se conoce que el suero humano tiene actividad antitripsina. En 1955 Jacobsson encontró que el 90% de dicha actividad se debía a una alfa-1-globulina, a la cual en 1962 se le denominó alfa-1-antitripsina. La causa por la que ésta se encuentra elevada en el suero de pacientes con neoplasias podría ser debida a una reacción de tipo orgánico con el fin de controlar el crecimiento tumoral. Sin embargo en algunos casos de CHP esta elevación no se produce, lo cual probablemente se deba a que el tumor esté afectando profundamente la función hepática, y dado que la alfa-1-antitripsina se elabora a este nivel, ésto impida su elevación (21).

La Lipoproteína-X (LP-X) es una lipoproteína anómala de baja densidad, la cual emigra hacia el cátodo en la electroforésis en

el gel de agar, y que es considerada específica de la colestasis. Está establecido que la LP-X es el parámetro más sensible y específico para el diagnóstico biológico de la colestasis, aún cuando no permite diferenciar si ésta es intrahepática o extrahepática. En múltiples estudios se ha observado la elevada incidencia de positividad de esta lipoproteína en pacientes con tumores hepáticos primarios o metastásicos, sugiriéndose que su presencia sea debida a la colestasis secundaria a la expansión tumoral (27).

Otra prueba utilizada para determinar la colestasis es la Gamma-Glutamil-Transpeptidasa (GGTP), pero según se ha podido determinar en varios estudios, la LP-X por su sensibilidad y especificidad tienen un valor muy superior para determinar la presencia de colestasis, que el que ofrece la GGTP. Sin embargo la determinación de esta enzima en el líquido ascítico puede ser de utilidad en el diagnóstico del CHP, ya que se cree que es liberada desde el parénquima hepático por la excesiva proliferación celular (18,71,76).

La Alfa-Feto-Proteína (AFP) es una de las más valiosas pruebas de laboratorio con que se cuenta actualmente para el diagnóstico del Carcinoma Hepático Primario (CHP). Esta AFP es una globulina presente normalmente en los fetos humanos a partir de la sexta semana, alcanzando su máxima concentración entre las 12 a 16 semanas del desarrollo embrionario, disminuyendo progresivamente para desaparecer a los pocos días después del parto. El primer caso de CHP en el cual se detectó la AFP, fue reportado por Tatarinov en 1964, y a partir de entonces se han efectuado gran cantidad de investigaciones, describiéndose que otras neoplasias además del CHP pueden dar una AFP positiva, especialmente el cáncer Gástrico y los Teratomas. Sin embargo, también se vio que su detección con un buen método de laboratorio y con una interpretación adecuada, es una pauta de valor muy sensitiva para el diagnóstico de este tumor (41,80).

El índice de positividad de la prueba varía, pero hay ciertos

aspectos que la convierten en una prueba de gran valor, tales como:

- El índice de falsos positivos es sólo del 1.5 al 2.5% aproximadamente.
- El monitorizaje de la prueba en pacientes de alto riesgo, como aquellos con enfermedad hepática crónica, es de gran ayuda en la detección temprana de los casos en los que aparezca la neoplasia; ya que se ha encontrado que la elevación y especialmente la fluctuación de los niveles de AFP en dichos pacientes nos debe de poner en alerta sobre el aparecimiento de la neoplasia (45,46,64).
- El monitorizaje de la prueba también es de gran ayuda en aquellos pacientes a quienes se les ha dado tratamiento con quimioterapia o en aquellos a quienes se les extirpó el tumor, pues en ambos casos la AFP se negativizará, y una elevación posterior al tratamiento nos indicaría que se podría tratar de una nueva clona de células tumorales resistentes a la quimioterapia, que el tumor ha reaparecido después de extirparlo o que se produjeron metástasis y éstas son las responsables de la nueva elevación de la AFP (64,89).

La positividad de antigenemia para el virus de la Hepatitis B, en pacientes con CHP, varía ampliamente de una serie a otra, sin embargo es muy importante destacar ciertos hechos al respecto. La presencia del HBsAg en el suero de pacientes con hepatitis crónica activa y cirrosis ha sido encontrado con mayor frecuencia que en la población normal, lo cual demuestra que este virus puede producir una enfermedad hepática crónica. Además este mismo virus se encontró con mayor frecuencia en pacientes con CHP con y sin cirrosis, en comparación con la población normal, lo cual a su vez podría sugerir que el virus se relaciona con el aparecimiento de CHP en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (23,66,70).

Por otra parte en pacientes con cirrosis alcohólica y CHP se detectaron marcadores serológicos y tisulares del virus de la

Hepatitis B en un 90%, el cual es muy similar al 7.90% encontrado en pacientes con cirrosis alcohólica pero sin CHP. Como contraste en el 75% de los pacientes con Carcinoma Hepático Primario y hepatitis crónica activa, fue detectado el HBsAg, lo cual confirmó aún más la alta prevalencia de infección crónica con el virus de la hepatitis B en pacientes con CHP y enfermedad hepática crónica. Como dicha incidencia es tan alta, similar a la encontrada en Asia y África, varios autores han sugerido que la infección crónica con el virus de la Hepatitis B y las Aflatoxinas podrían explicar la enorme incidencia de CHP en Asia y África en comparación con la de los Estados Unidos y Europa (67,72,96).

Como hemos visto, la detección del HBsAg en pacientes con CHP asociado a cirrosis y especialmente a enfermedad hepática crónica, es un hallazgo bastante frecuente, pero que a diferencia de la AFP, persiste a través de la evolución de la enfermedad, incluso después de extirpar el tumor (14,83).

La hipoglicemia es otro hallazgo visto con frecuencia, los pacientes que la presentaron en algún momento de su evolución tenían un tumor masivo y si éste era de crecimiento rápido la gran demanda de glucosa por el tumor era la responsable de la hipoglicemia. Sin embargo en los tumores de crecimiento lento se encontraron otros factores adicionales tales como la deficiencia de algunas enzimas, como la glucosa-6-fosfatasa, la cual se encontró en el tejido hepático residual muy por abajo de sus niveles normales (52,100).

Se han encontrado evidencias de Disfibrinogenemia en estos pacientes; dicha alteración se caracteriza básicamente por una prolongación del Tiempo de Protrombina, del Tiempo de Trombina e inhibición de la coagulación normal del plasma. Estudios al respecto revelaron que existía en la molécula de Fibrinógeno un aumento del ácido siálico, de algunos azúcares neutrales y hexosaminas. Dicho defecto se corrigió con la reducción de este ácido (31).

Otros cambios hemostáticos se presentan en el CHP, pero no son específicos, aunque alteraciones severas de uno o más factores puede ocurrir. Lo que generalmente se observa es una disminución de los factores dependientes de la vitamina K (95).

Por último me referiré al Antígeno-Carcino-Embriónico (CEA) el cual no se ha probado tenga utilidad en el estudio del CHP, ya que es detectable con mayor frecuencia en Carcinomas Hepáticos Metastásicos, e incluso se puede elevar en casos de cirrosis hepática descompensada (48,74).

#### METODOS DIAGNOSTICOS Y COMPARACION DE SU EFECTIVIDAD

La falta de especificidad de las manifestaciones clínicas y de los tests serológicos, hacen que se acojan con entusiasmo cuantas exploraciones puedan ayudar a dar el diagnóstico cierto del proceso. Especialmente importante es el hecho de poder llegar a este diagnóstico lo antes posible, si queremos brindar al paciente la mejor sobrevida posible.

El primer método del que hablaré será la Tomoecografía. La proximidad del hígado a la pared abdominal, su tamaño y comportamiento ante los ultrasonidos hacen que la ecografía haya encontrado en este órgano uno de sus objetivos máspreciados. Por medio de ella, se pueden distinguir masas homogéneas de las heterogéneas y líquidas de sólidas.

La Gammagrafía es un método que se basa en la capacidad de ciertos isótopos de fijarse en el hígado, en donde emiten rayos gamma los cuales son recogidos por un detector externo, dibujándose así la distribución interna del órgano. Encontramos básicamente dos tipos de isótopos que son captados, unos por los hepatocitos, y los otros por las células de Kupffer.

De los agentes utilizados quizás el tecnecio marcado (Tc.

99m.) sea el mejor pues tiene una vida media muy corta con exposición de radiación menor para el paciente. En base a ésto podemos deducir que este procedimiento es muy útil en aquellos procesos que ocupan espacio, de ahí que se le use para el estudio del hígado tumoral ya que éstos tumores desplazan los hepatocitos o las células de Kupffer, lo cual gammagráficamente se traduce en áreas de hipocaptación del medio. Sin embargo tiene el defecto de no ser tan efectivo en detectar lesiones que se localizan en el seno del hígado o en la región posterior, sobre todo si el grueso del órgano es de más de 10 centímetros.

**Laparoscopía:** Desde que en 1910 Jacobaeus hizo la primera Laparoscopía, este procedimiento ha venido siendo utilizado con mayor frecuencia. La forma como puede verse el hígado por medio de este procedimiento varía de acuerdo a la localización de la neoplasia. Si ésta es central, lo único que se verá será una hepatomegalia total o sólo del lóbulo afectado; si el tumor es superficial y el hígado no es cirrótico será relativamente fácil detectar el tejido tumoral, cosa que se dificulta grandemente si junto con el CHP hay cirrosis, especialmente del tipo micronodular. Sin embargo el uso de este procedimiento con la toma de biopsia hepática, tiene la ventaja de ser un procedimiento directo con lo cual es posible tomar mejores biopsias, a pesar de que se han reportado buenos resultados con el uso de la Biopsia a ciegas, en la cual Grossman reporta un 69% de efectividad. Sin embargo, cualquiera de los dos tipos de biopsia aplicados tienen la gran ventaja sobre todos los demás medios diagnósticos, en el hecho de que el diagnóstico de la neoplasia exige un estudio anatomo-patológico del proceso, lo cual no es posible aplicando los otros métodos (17,69).

Desde que Odman en 1956 dio una detallada descripción de la Arteriografía Selectiva, muchos reportes han hecho énfasis en la gran utilidad diagnóstica de este estudio, en los problemas abdominales.

Como sabemos, el hígado, órgano fundamental de las funciones metabólicas dispone de dos sistemas de aporte sanguíneo, uno es la arteria hepática y otro la vena porta. El hígado normal dispone su nutrición en un 75% de la vena porta, mientras que los tumores dependen a su vez de la arteria hepática.

Radiográficamente encontramos tres tipos de signos detectados principalmente por medio de la Arteriografía. Los de Tercer Orden son lesiones ocupantes de espacio comunes a cualquier tipo de tumor y por ello carecen de especificidad. Los de Segundo Orden son sugestivos del diagnóstico, pero carecen de especificidad y los de Primer Orden son signos que al depender de la estructura vascular del tumor son un reflejo casi directo de su naturaleza y por tanto gozan de valor diagnóstico. Vale la pena mencionar que los dos criterios de Primer Orden son: A.- La existencia de vasos neoformados. B.- La presencia de zonas hipervasculares o manchas tumorales. Insistimos en el hecho de que el término Hepatocarcinoma designa un concepto de base morfológica, y un diagnóstico seguro del proceso exige un estudio anatomo-patológico, lo cual sólo es posible por medio de una biopsia (69).

Algunos autores han utilizado el Arteriograma para distinguir entre Carcinoma Hepático Primario y carcinomas secundarios, ya que por lo general el CHP es hipervasculizado. Sin embargo hay que recordar que en algunas ocasiones el Carcinoma Primario puede ser hipervasculizado y las metástasis por el contrario muy vascularizadas, tal el caso de los leiomiosarcomas, y de las metástasis del colon (81).

Cuando la Arteriografía se hace mediante una buena técnica, las complicaciones suelen ser pocas, por lo general todos los pacientes refieren dolor en el sitio de la punción, algunos forman pequeños hematomas y en contados casos hay complicaciones de tipo mayor, tales como: Formación de trombos que requieran extirpación quirúrgica.

Mediante el uso de la biopsia más laparoscopía, el diagnóstico se logra hasta en un 85% de los casos. La Arteriografía es levemente más efectiva haciendo sospechar fuertemente el diagnóstico en el 88% de los casos. La gammagrafía es relativamente inespecífica, pero consideramos razonable su uso antes de efectuar una Arteriografía, y preferentemente si estos dos exámenes van acompañados de la AFP, la cual en enfermos con sospecha de esta neoplasia tiene un valor diagnóstico de primer orden, sin ser patognomónica. Por su parte, la tomoecografía únicamente brinda signos de tercer orden.

En resumen parece ser que la Arteriografía selectiva es el método más adecuado para proporcionar un diagnóstico acertado. Preferentemente se recomienda hacer determinación de AFP y gammagrafía, y de ser posible tomografía computarizada antes de dicho procedimiento.

A pesar de todo, parece razonable decir que la Laparotomía exploradora es más efectiva que el uso de los métodos preoperatorios aún cuando éstos sean usados en combinación (1). Sin embargo, en un estudio efectuado por Almersjo y col., 196 pacientes fueron sometidos a un Arteriograma y luego a Laparotomía exploradora por sospecha de tumor hepático. El 81% de los casos fueron diagnosticados por el Arteriograma, y con la Laparotomía se detectaron 10 pacientes más que no habían sido diagnosticados por la arteriografía; de éstos sólo 3 sobrevivieron más de un año, lo cual equivale al 20% de toda la serie. Esto nos indica que hay un pequeño margen de mortalidad en el grupo de pacientes en los cuales la exploración hasta cierto punto es innecesaria (2). También debemos considerar el hecho de que la angiografía nos es útil como método diagnóstico y a la vez es útil para planear algún tipo de intervención quirúrgica, pues por medio de ella es posible saber dónde está situado el tumor.

Por último se menciona que en la actualidad se están desarrollando nuevos métodos diagnósticos que sean más certeros

que los actualmente usados. Uno de ellos es un marcador inmunológico llamado Preneoplásico (PN), el cual es un antígeno que se localiza en los hepatocitos y en los nódulos neoplásicos de carcinomas primarios inducidos artificialmente; este antígeno parece ser un marcador selectivo de células premalignas. Otros compuestos podrían ser las Isoferritininas ácidas, las cuales se han detectado en el suero de los pacientes con Carcinoma Hepático Primario (16).

### METASTASIS DEL CARCINOMA HEPATICO PRIMARIO

El Carcinoma Hepático Primario da metástasis extrahepáticas con bastante frecuencia. Estas se presentan en el 50 a 78% de los casos, porcentaje que se eleva al 85 a 90% al momento de efectuar la necropsia. Los sitios más frecuentemente afectados son: Ganglios linfáticos regionales y sitios pleuro-pulmonares en 30 a 80% de los casos, invasión venosa especialmente a nivel de vena cava inferior en 35%, ganglios axilares o supraclaviculares en 15 a 20% y metástasis óseas en 3 a 12% aproximadamente.

Las vías principales de diseminación del proceso son: La vascular a través de la vena cava inferior, y la linfática. El inicio clínico de la enfermedad se debe a sintomatología extrahepática causada por las metástasis en un 5 a 7% de los casos. Por lo general casi la mitad de las metástasis al pulmón se pueden diagnosticar por medio de los rayos X, y si recordamos que este órgano es el más afectado, la evaluación radiológica en todo paciente en quien se sospeche esta neoplasia debe de efectuarse como rutina.

Las lesiones por metástasis óseas por lo general son de localización única sobre todo a nivel de vértebras y costillas, observándose por medio de los Rayos "X" como lesiones osteolíticas. El interés en las metástasis óseas de esta neoplasia radica por un lado en su frecuencia relativamente alta, y por otro en que la sintomatología dependiente de ellas puede ser la más precoz o al menos la más llamativa, lo cual nos indica que hay que

tenerlo muy en cuenta (11,40,55,61,97).

## TRATAMIENTO

El tratamiento mediante agentes antineoplásicos tiene su indicación en aquellos casos en los cuales el tumor ya no es extirpable y por lo consiguiente se usa únicamente como un medio paliativo. Otra indicación es su aplicación en forma de infusión intraarterial junto con algún tipo de tratamiento quirúrgico como por ejemplo, la oclusión de la arteria hepática, con lo cual se busca un efecto aditivo y con ello mejorar la sobrevida.

Uno de los tratamientos más utilizados es el de la infusión regional por vía intraarterial de medicamentos quimioterápicos, especialmente el 5-Fluorouracilo (5-FU). Este método es usado desde 1960 y según varias investigaciones al respecto, los resultados son bastante mejores que los logrados por vía sistémica. Watkins y col. reportan que aproximadamente el 70% de sus pacientes tratados con este método usando 5-FU, tuvieron una respuesta favorable. Según Ansfield los pacientes que responden a este tratamiento tienen una sobrevida promedio de aproximadamente 11.5 meses, contra 5.6 meses de los que no respondieron. Al año, la sobrevida es de más o menos un 33%, y a los dos años de un 11%, notándose también que los pacientes que respondieron objetivamente, tuvieron una sobrevida más larga.

Sin embargo, cerca de un 40% de los casos desarrollaron metástasis extrahepáticas durante el tratamiento, lo cual indica que este tratamiento es inadecuado para el control de las metástasis.

A pesar de que las dosis utilizadas son bastante grandes, los efectos secundarios son menos frecuentes que los vistos en el tratamiento por vía sistémica, ya que este último se ve limitado frecuentemente por el desarrollo de trastornos hematopoyéticos, mientras que con la infusión intraarterial no sucede lo mismo suponiéndose que al ser administrada por esta vía, el medicamento

se metaboliza más rápido evitándose con ello, los indeseados efectos secundarios. También es de esperarse que con este tratamiento los niveles de AFP disminuyan hasta en un 50% indicando con ello cierta regresión del tumor (50,73,88).

El medicamento más utilizado como se mencionó anteriormente es el 5-Fluorouracilo, el cual es un análogo de los pirimidícos y actúa a nivel de la enzima sintetasa del timidilato, la cual cataliza la transferencia de un grupo metilo del ácido N-metileno-tetrahidrofólico al ácido desoxiuridílico. Con este medicamento la toxicidad y morbilidad son mínimas, consiguiéndose en el 55% de los casos tratados así, una mejoría relativamente buena. Las molestias referidas por los pacientes con la infusión intraarterial de este medicamento son: Dolor Abdominal y sensación de llenura, encontrando pocas veces los reportados como más frecuentes (estomatitis, alopecia, etc.).

Las complicaciones como sepsis, infección local o formación de trombos son poco frecuentes, si una buena técnica es utilizada para la colocación del cateter (29,34).

En conclusión el uso del 5-FU por vía oral no está justificado pues se ha visto que los pacientes no responden al mismo, sin embargo el uso de este medicamento por vía intraarterial debe de considerarse como una alternativa terapéutica importante (5).

Otro medicamento bastante efectivo es la Adriamicina, con la cual los resultados han sido aceptables, especialmente si los pacientes ya habían tenido algún tipo de tratamiento previo. Es importante mencionar que la respuesta con cualquier tipo de tratamiento médico dependerá del estado de los pacientes al iniciarla, es decir, si existe ascitis, cirrosis, fallo hepático, etc., y el grado de los mismos (25).

Si al método de infusión intraarterial se suma la oclusión de

la arteria hepática, los resultados mejorarán, ya que en esta forma se producirá una necrosis selectiva del tumor y no del parénquima hepático normal, pues las neoplasias hepáticas por lo general son nutritas por esta arteria, consiguiéndose así más efectividad en el tratamiento (24).

La Inmunoterapia en el tratamiento del Carcinoma Hepático Primario ha tomado auge últimamente. La inmunidad del tumor es un factor autógeno del huésped, que la mayoría de las veces es eclipsado por el crecimiento rápido del tumor. La Inmunoterapia para las neoplasias podría provocar una alteración cuantitativa de los mecanismos de protección del huésped, haciéndolos más efectivos. Experimentalmente se están efectuando estudios con la vacuna del bacilo de Calmette-Guerín (BCG) mezclada con células tumorales, la cual induce inmunidad sistémica y ha tenido un efecto terapéutico en la curación de las micrometástasis viscerales. De aquí pues que cuando el tumor esté localizado en el hígado y tenga metástasis regionales o viscerales probables, la inmunoterapia debería de considerarse como un tratamiento adicional en el control del tumor (33).

Gammil y col. mencionan la utilidad que tiene la angiografía selectiva en la selección de los pacientes para una lobectomía, ya que por medio de esta técnica se obtiene información sobre la localización del tumor, la coexistencia de cirrosis, la permeabilidad de la vena porta etc. Por lo general en 50 a 55% de los casos, el lóbulo afectado es el derecho, y en el resto el proceso ya estará diseminado, encontrándose que menos del 14% de los pacientes son candidatos para una resección quirúrgica en el momento del diagnóstico de la enfermedad (11,51,56).

Básicamente es necesario para poder realizar una lobectomía que el tumor esté localizando en un solo lóbulo, tanto en fase arterial como en la capilar, y que el tronco portal esté patente.

No fue hasta 1954 que se encontró la verdadera disposición

anatómica de los lóbulos y segmentos hepáticos; subsecuentemente estudios fisiológicos demostraron su tremenda capacidad regenerativa. Esto es importante pues el éxito de cualquier intervención quirúrgica depende de estos conocimientos y de una preparación y cuidados pre y post-operatorios adecuados. Los cuidados pre-operatorios consisten principalmente en dar una dieta adecuada, corregir la anemia, corregir los trastornos de la coagulación, etc. Durante el post-operatorio hay que mantener un buen estado de hidratación, prevenir las diátesis hemorrágicas, trasfundir sangre fresca, dar vitamina "K", antibióticos profilácticos y ácido aminocapróico para combatir la actividad fibrinolítica secundaria a la destrucción hepática (62). La mortalidad del procedimiento con estos cuidados es mínima.

Hay casos en los cuales la cirugía a pesar de parecer imposible de aplicar, puede tener resultados buenos. Tal el caso de pacientes que tienen una ictericia severa secundaria a la migración del tumor a los conductos biliares, o casos con cirrosis avanzada en los cuales las intervenciones quirúrgicas han tenido resultados paliativos hasta cierto punto aceptables (4,93).

Otro tipo de tratamiento consiste en ligar una rama principal de la vena porta. Rous y Larimore reportaron que al efectuar este procedimiento se produce atrofia del lóbulo hepático correspondiente e hipertrofia del otro. El éxito dependerá del grado de vascularización del tumor, de los trastornos de la circulación porta tal el caso de la cirrosis, de si existe trombosis de la porta, etc. La sobrevida promedio con este tratamiento es de aproximadamente 13 meses, aunque hay un caso reportado con sobrevida de 6 años. La base de la efectividad del método radica en el hecho de que aparentemente la parte periférica del tumor, en donde el crecimiento es más rápido, está nutrita por este vaso (38).

La oclusión de la arteria hepática es otra modalidad de tratamiento, que ha sido utilizado con frecuencia, teniendo una efectividad aceptable. Al hacerse esta oclusión, es la vena porta la

encargada de nutrir y llevar oxígeno al hígado, hasta cuando se forman colaterales, cosa que ocurre bastante pronto. De ésto se puede deducir que el procedimiento está contraindicado en los casos en que la vena porta esté ocluida, aunque algunos investigadores han reportado casos en los cuales la arteria hepática se ligó, existiendo obstrucción de una de las ramas principales de la porta, sin que por ello se produjera un infarto del hígado (57).

Es muy importante considerar el hecho de que se ha reportado un aumento en la incidencia de "Fallo Renal Agudo" post-oclusión de la arteria hepática, probablemente por la destrucción del tejido tumoral con una consiguiente elevación del ácido úrico o liberación de sustancias vasoactivas, las cuales provocan el fallo renal (44).

La Desarterialización hepática completa puede efectuarse como un tratamiento paliativo en aquellos casos de tumores no extirpables en los cuales no haya trombosis o infiltración de la porta, ascitis, ni ictericia severas; pero sí tejido hepático normal entre las áreas tumorales (7). Si el procedimiento es tolerado se reporta 50% de sobrevida al año y medio, con una mejoría objetiva y subjetiva; si no es tolerado la mayoría de pacientes fallecen por un fallo hepático. Dicho tratamiento puede complementarse con la infusión de quimioterapia por vía intraportal, con lo cual se han reportado mejores resultados desde el punto de vista funcional y metabólico del hígado. Algunos autores prefieren usar la porta pues se desconoce el estado de las arterias post-oclusión y porque se cree que las ramas portales se vuelven las encargadas de la nutrición del tumor (6,58).

La resección completa es un requisito esencial para conseguir la curación del Carcinoma Hepático Primario. Ultimamente en los casos donde el tumor es masivo y no ha sido posible reducirlo mediante el uso de la quimioterapia o la radioterapia, se ha utilizado la administración de sustancias como el IBC (Isobutyl-2-ciano-acrilato) a través de un catéter colocado en forma

selectiva, con lo cual se ocluye totalmente el vaso principal que nutre el tumor y con ésto se logra reducir el tumor haciendo posible su resección (82).

Otro método utilizado consiste en poner clamps por 20 a 25 minutos a nivel de la aorta, por debajo del diafragma, con lo cual disminuye el flujo sanguíneo hepático evitando las hemorragias masivas. Para controlar estas hemorragias también se han utilizado gelatinas como el resorcín-formaldehído logrando buena hemostasis (9).

Una modalidad relativamente nueva en el tratamiento del CHP lo constituye el Transplante u Homoinjerto, pero aún así no se ha logrado la curación de la enfermedad. La mejor sobrevida reportada con este tratamiento es de aproximadamente 13 meses, pues la mayoría de los pacientes mueren durante los dos primeros meses como consecuencia de que el injerto está muy dañado, provocando un fallo hepático aún mayor (78).

Por último mencionaremos que el uso de la Radioterapia en el tratamiento de las neoplasias primarias del hígado no está muy difundido, como consecuencia de no ser muy efectivo. Sin embargo se incluye en algunos esquemas de tratamiento como los que mencionaré a continuación:

- 1.- Si el tumor está en un solo lóbulo hepático, sin fallo hepático, ascitis, ni cirrosis, se recomienda hacer una Hepatectomía.
- 2.- Si el tumor es multicéntrico recomiendan ligar la arteria hepática, una semana después dar quimioterapia y al cicatrizar la herida aplicar de 2000 a 3000 rads en un período de 4 semanas con tratamiento simultáneo de inmunoterapia.
- 3.- Si no es posible ligar esta arteria dar quimioterapia,

radioterapia e immunoterapia (7).

## PRONOSTICO

En el Carcinoma Hepático Primario existen ciertas características de tipo histológico que se encuentran relacionadas en una forma u otra con el pronóstico de la enfermedad y a las cuales nos referiremos a continuación:

1.- **Displasia de Células Hepáticas:** Este término fue dado inicialmente por Anthony y col. quienes los definieron como: Un alargamiento celular, pleomorfismo nuclear y multinucleación ocurriendo en grupos de células u ocupando nódulos cirróticos. Inicialmente estos cambios no se asociaron con el CHP, siendo hasta 1956 cuando Higginson lo sugirió tras haber encontrado fuerte asociación entre nódulos cirróticos con estas características y el CHP. Posteriormente en 1973, Anthony a su vez encontró también esta asociación y además una fuerte relación entre la detección del HBsAg y la Displasia, sugiriéndose desde entonces que los pacientes que presentan este tipo de Displasia están en un alto riesgo de desarrollar la neoplasia, ya que la misma pareciera ser análoga a focos preneoplásicos (16).

2.- **Células Claras:** La presencia de un patrón de células claras se ha asociado con un mejor pronóstico de este tumor, haciéndose énfasis en el hecho de que conforme aumenta la proporción de estas células, aumenta también la sobrevida del paciente. Este hecho se explica por haber encontrado que dichas células tiene un mayor contenido de grasa y glicógeno, lo cual pudiera reflejar cierta preservación de la función del hepatocito y con ello retrasar la presentación del fallo hepático (47).

3.- **Tipo de Vascularización:** Pacientes con tumor hepático primario fueron estudiados desde el punto de vista de la vascularización que tenía el tumor, todos los proceso eran no extirpables y fueron tratados con oclusión de la arteria hepática y

quimioterapia. Se encontró que mientras más vascularizado fuera el tumor, mejor era su pronóstico después del tratamiento. Se supuso que si éste era más vascularizado, ello implicaría que su dependencia de la arteria hepática era mayor y por tanto al ligarla se obtendría un mejor resultado (44).

4.- **Cápsula alrededor del Tumor:** Se han encontrado varios casos de carcinomas Hepatocelulares, los cuales estaban rodeados por una gruesa cápsula fibrosa, que a los rayos X se visualizaba como un halo radiolucente alrededor del tumor. Dichos tumores por lo general eran bien diferenciados, de crecimiento lento y con invasión regional menos frecuente. A su vez la presencia de la cápsula permitió que el proceso estuviera más localizado, razón por la cual fue posible aplicar un tratamiento más efectivo y de esa forma mejorar la sobrevida (65).

## SOBREVIDA Y CAUSAS PRINCIPALES DE MUERTE

En un estudio efectuado en 85 pacientes con Hepatocarcinoma, se encontró que 73 habían seguido un patrón clásico de evolución el cual se caracterizó por un rápido comienzo y una rápida evolución, mientras que los restantes 12 habían tenido un curso mucho más lento. Al analizar todas las características de cada grupo y compararlas, no se encontraron diferencias significativas que pudieran explicar esta evolución tan diferente, concluyéndose con ello que el curso en sí de la neoplasia, es muy variable (19).

Los reportes de los diferentes autores acerca de la sobrevida de los pacientes varían considerablemente de uno a otro, pero en términos generales podríamos decir que cerca del 60 a 80% fallecen en el transcurso de su primer ingreso o en el curso de los siguientes 6 meses (61,99).

La sobrevida de los pacientes que sólo reciben quimioterapia en comparación de los que no, es mejor en casi ocho meses (51).

El grupo de pacientes que recibieron la quimioterapia por vía intraarterial, tiene una sobrevida bastante mejor que aquellos que la recibieron en forma sistémica (40,87,88).

El promedio de sobrevida con oclusión de la arteria hepática más infusión con 5-FU es de aproximadamente 13 meses, similar a la de los casos tratados con quimioterapia múltiple o a la de los tratados mediante la oclusión de una rama de la vena porta, aunque con este último se han reportado algunos casos con sobrevida de hasta 5 años (7,38,73).

Mediante el uso de la desarterialización el promedio de vida es de 28 semanas (58).

Dillard reportó un 50% de sobrevida a los cinco años, con resección subtotal en el caso de cuatro Hepatocarcinomas, con lo cual se viene a confirmar una vez más el hecho de que el tratamiento con mejores resultados, es decir más efectivo, por el momento lo constituye la resección quirúrgica del tumor (90). Si esta resección es posible, cuando menos se esperará que un 20% de los pacientes tengan una sobrevida larga (51).

Las principales causas de muerte en las series estudiadas aquí han sido: Bronconeumonía, caquexia e inanición (32). Por otro lado, otras investigaciones reportan el fallo hepatocelular, la sepsis y la hemorragia gastrointestinal como las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con Carcinoma Hepático Primario (39).

Mencionaré para finalizar, el hecho de que con cierta frecuencia antes de la muerte de los pacientes, se observa una súbita elevación de las transaminasas e intensificación de la ictericia juntamente con estados de hipotensión. A examen post-mortem frecuentemente se detectan extensas áreas de infarto a nivel hepático (13).

## RESULTADOS DE LA INVESTIGACION

En un período de diez años comprendido entre enero de 1970 a diciembre de 1979, veintiseis pacientes con el diagnóstico de Carcinoma Hepático Primario fueron vistos en el Hospital General del IGSS. De ellos 24 (92%) tenían un carcinoma de tipo Hepatocelular, y únicamente dos (8%) tenían un Colangiocarcinoma. Para fines de nuestra investigación solamente 13 casos tuvieron la información mínima necesaria para que los resultados que obtuviéramos fueran aceptables, y por lo consiguiente ellos constituirán nuestro cien por ciento.

De los 13 pacientes, 8 (61%) eran del sexo masculino y 5 (39%) del femenino. Sus edades estaban comprendidas entre los 20 y los 73 años, siendo la edad promedio 45 años. A todos estos pacientes se les hizo el diagnóstico de carcinoma Hepatocelular, y de ellos únicamente en dos casos se encontró Cirrosis Hepática asociada.

Con respecto a sus antecedentes, tres pacientes (23%) refirieron haber tenido problemas de úlceras gástricas o gastritis anteriormente. Ningún paciente tenía antecedentes de hepatitis y/o cirrosis hepática; solamente una paciente refirió historia de intolerancia a las grasas descubriendosele posteriormente cálculos biliares por lo que había sido sometida a una colecistectomía. Al investigar sus Hábitos sólo tres pacientes tuvieron antecedentes valorables de etilismo.

En los antecedentes familiares hubo el caso de una paciente de 23 años, con diagnóstico de Hepatocarcinoma, quien había referido que su hermano había muerto dos años antes de un hepatoma.

El motivo de consulta principal fue el de "un dolor abdominal crónico localizado a nivel de hipocondrio derecho y

epigastrio", el cual fue referido por el 61% de los pacientes.

Luego fue la detección de una "masa" en el cuadrante superior derecho, por el propio paciente en un 23% de los casos. La presencia progresiva de astenia y anorexia constituyó el motivo de consulta en otro 23%. Un caso se presentó con el inicio súbito de un dolor abdominal tipo cólico, el cual fue catalogado como un abdomen agudo. Otros síntomas referidos en la historia de la enfermedad fueron: La pérdida de peso en 46%, náusea y decaimiento en 23%, fiebre ocasional, pirosis, ictericia y estreñimiento en el 15% de los pacientes.

En todos los casos la evolución de la sintomatología fue menor de seis meses siendo 2.5 meses el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y la fecha de la primera consulta.

Al examen físico de ingreso se detectó la presencia de una "masa" a nivel del cuadrante superior derecho, que por lo general era nodular y dura, en el 69% de los pacientes. Esta masa había sido descubierta por el mismo paciente en 3 casos, provocándoles dolor, sensación de vacío y pesadez a ese nivel. Treinta y ocho por ciento de los pacientes se encontraron pálidos, en muy mal estado general y nutricional; hepatomegalia moderada fue encontrada en otros 3 pacientes, al igual que ictericia. Estigmas cutáneos de hepatopatía fueron vistos en un caso, al igual que ascitis y edema de miembros inferiores.

El caso que mencionamos se presentó como un abdomen agudo, tuvo todos los hallazgos compatibles con éste (defensa muscular, signos de irritación peritoneal, ausencia de ruidos intestinales, etc.).

El diagnóstico de una neoplasia hepática se sospechó en seis de los casos, lo cual corresponde a un 46%. En otros tres se pensó en la existencia de un absceso hepático, probablemente amebiano, en otros dos se pensó en un problema gástrico

(carcinoma vrs. úlcera gástrica), en uno se sospechó carcinoma de páncreas vrs. pancreatitis, y en uno se había sospechado apendicitis aguda.

Los hallazgos del Laboratorio fueron variables, siendo los principales resultados los siguientes: La hemoglobina se encontró por abajo de 10 gramos en tres pacientes, mientras que el resto la tenían dentro de límites normales. La mayoría de los pacientes tenían un recuento leucocitario normal, y únicamente dos presentaron una leucocitosis moderada.

Las bilirrubinas se encontraron elevadas en el 38% de los casos (como promedio 9.5 mgr o/o del total, a expensas de la directa). Las transaminasas fueron los hallazgos que pudieramos llamar más consistentes, ya que en todos los casos estaban elevadas (en promedio TSGO 162u. y TSGP 85u.). La fosfatasa alcalina se determinó en nueve casos, estando elevada en 7 de ellos (77%), es decir un promedio de 90mu./ml de elevación. El tiempo de protrombina se encontró alterado en una forma moderada en el 45% de los casos, y la retención de BST fue anormal en el 66% de los casos en los que se evaluó (el promedio de retención en estos casos fue de 16%).

Las proteínas séricas se determinaron en cuatro casos, sus valores estuvieron alterados en forma moderada en el 50% de los casos, especialmente en pacientes en mal estado nutricional. De mayor interés fue el hecho de encontrar que la albúmina estaba por abajo de sus valores normales en el 75% de los casos (en promedio 3.3g/o), y las globulinas a su vez por arriba de sus valores normales en el 50% de los casos. Sin embargo dichos hallazgos fueron poco significativos.

Los estudios de Rayos X fueron de alguna ayuda en tres casos, habiéndose detectado probables metástasis al pulmón en un caso, en el segundo se visualizó una gran hepatomegalia, y en el último una elevación del hemidiafragma derecho. En cinco casos se

hizo una serie Gastroduodenal como parte de la evaluación de los pacientes, en tres casos se reportó hepatoesplenomegalia, y en los otros dos se reportaron masas extrínsecas.

La Centellografía hepática se utilizó en cuatro casos, y sólo en dos se reportó la presencia de un proceso sustitutivo ocupante de espacio, compatible con una neoplasia.

La Arteriografía hepática selectiva se utilizó también en cuatro casos, y en todos ellos sugirió el diagnóstico del Hepatocarcinoma. En solo un caso el hallazgo de la Centellografía fue compatible con el del arteriograma. En otros dos casos la presencia de una neoplasia primaria se sospechó por medio del arteriograma, mientras que el centellograma había reportado en uno de estos casos hepatomegalia, y en el otro la presencia de escotaduras en el borde inferior del hígado.

La Biopsia hepática percutánea se usó en cuatro casos, proporcionando el diagnóstico en tres de ellos, mientras que en el otro no fue de utilidad.

La mayoría de los casos (61%) fueron sometidos a una Laparotomía Exploradora, a través de la cual se efectuaron biopsias hepáticas que dieron el diagnóstico en todos los casos. En dos de estos casos el diagnóstico ya se conocía, y éste había sido dado en uno mediante una arteriografía, y en el otro por una biopsia percutánea.

En todos los casos el proceso estaba diseminado en el hígado o tenía metástasis en distintos órganos, considerándose que era imposible aplicar algún tipo de tratamiento quirúrgico. En el caso de la paciente con el abdomen agudo, se había encontrado una úlcera gástrica y múltiples nódulos neoplásicos a nivel de hígado.

Metástasis extrahepáticas fueron detectadas en seis casos

(46%), no encontrándose ningún órgano atacado especialmente. En dos casos estaban a nivel de pulmón, ganglios linfáticos regionales y vena porta. En dos más se detectaron en diafragma y vías biliares extrahepáticas, y en los últimos dos en estómago y peritoneo.

Once de los pacientes recibieron únicamente tratamiento sintomático, uno recibió aplicaciones intraperitoneales de 5-FU, para tratar de disminuir por irritación química la producción de líquido ascítico, a otro se le dio tratamiento experimental con Hidroxiprogesterona. Sin embargo todos los casos se consideraron como en etapa terminal.

El tiempo promedio entre la primera consulta y la fecha del diagnóstico fue de 11 días.

En seis casos se conocía la fecha en la cual el paciente había fallecido, siendo el promedio de sobrevida de diez semanas, con la mayor de catorce y la menor de cuatro. El resto de pacientes de la serie se encontraban con vida hasta un promedio de 10.7 semanas, algunos están vivos y con otros se perdió el contacto. La mejor sobrevida fue de 36 semanas. Desafortunadamente en ningún caso de los pacientes fallecidos se practicó la autopsia, desconociéndose también la causa directa de su muerte, pues todos fallecieron fuera del hospital.

## PRESENTACION DE RESULTADOS

### AGRUPACION POR SEXO

	Casos	Porcentaje
<i>Masculino</i>	8	61
<i>Femenino</i>	5	39

### MOTIVO DE CONSULTA

	Casos	Porcentaje
<i>Astenia – Anorexia</i>	2	15
<i>Sensación de Masa</i>	3	23
<i>Dolor Abdominal</i>	68	62

PRINCIPALES HALLAZGOS AL EXAMEN FISICO

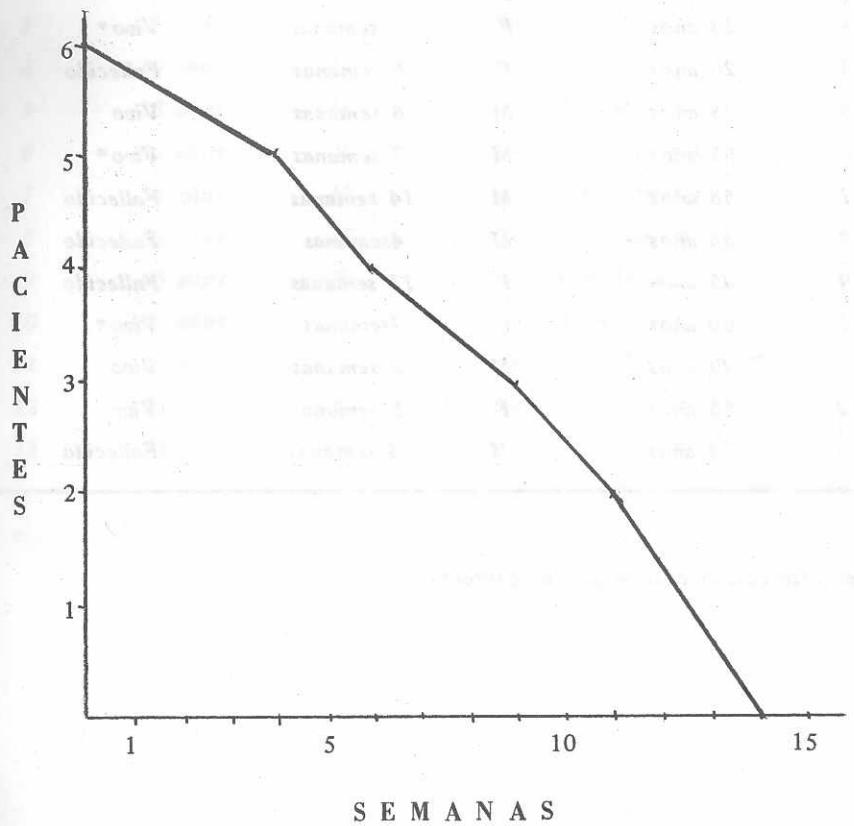
Paciente	Edad	Sexo	Principal Hallazgo al Examen Físico
1	26 años	M	Masa Abdominal
2	48 años	M	Masa Abdominal
3	23 años	F	Masa Abdominal
4	20 años	F	Masa Abdominal
5	28 años	M	Masa Abdominal
6	65 años	M	Masa + Caquexia
7	58 años	M	Masa + Ictericia
8	58 años	M	Masa + Ictericia
9	45 años	F	Abdomen Agudo
10	60 años	F	Masa Abdominal
11	23 años	M	Hepatomegalia + Ascitis
12	56 años	F	Hepatomegalia + Caquexia
13	73 años	M	Hepatomegalia + Caquexia

CARCINOMA HEPATICO PRIMARIO – SOBREVIDA

Paciente	Edad	Sexo	Sobrevida	Estado Actual
1	26 años	M	3 semanas	Vivo *
2	48 años	M	9 semanas	Fallecido
3	23 años	F	36 semanas	Vivo *
4	20 años	F	6 semanas	Fallecido
5	28 años	M	8 semanas	Vivo
6	65 años	M	7 semanas	Vivo *
7	58 años	M	14 semanas	Fallecido
8	58 años	M	4 semanas	Fallecido
9	45 años	F	11 semanas	Fallecido
10	60 años	F	7 semanas	Vivo *
11	23 años	M	9 semanas	Vivo
12	56 años	F	5 semanas	Vivo
13	73 años	M	14 semanas	Fallecido

\* Paciente con el cual se perdió contacto.

SOBREVIVIDA DE LOS PACIENTES EN LOS QUE SE CONOCE CON CERTEZA LA FECHA DE SU FALLECIMIENTO



DISCUSION

Como hemos visto el Carcinoma Hepático Primario (CHP) es una entidad poco frecuente en países como Guatemala. La mayoría de reportes occidentales coinciden al decir que se presenta con más frecuencia en pacientes del sexo masculino, que están comprendidos entre los 50 y los 70 años. Sin embargo en los países orientales su incidencia se eleva y a la vez disminuye la edad promedio a la que se presenta. En nuestra serie se encontró con mayor frecuencia en pacientes masculinos, pero la edad promedio fue de 45 años, es decir menor de la que normalmente se espera encontrar en regiones como la nuestra.

Tal como lo mencioné antes, todos los casos fueron del tipo Hepatocelular. La asociación cirrosis hepática - carcinoma Hepatocelular se encontró sólo en 2 casos (15%), y el antecedente de alcoholismo en 3 (23%). No encontré ninguna relación con el uso de anticonceptivos. Con la infección crónica del virus de Hepatitis B y con la Hemocromatosis, no fue posible determinar existía algún tipo de relación ya que no fueron investigadas estudiar los casos.

Es importante mencionar el caso de la paciente cuya hermano había fallecido a causa de esta neoplasia, ya que la asociación familiar del CHP se encuentra raramente. Desafortunadamente no fue posible efectuar más investigaciones respecto, las cuales sin duda alguna hubiera sido interesantes conocer.

Se había hablado sobre el hecho de que en nuestros pacientes el CHP se presentaba como el paulatino deterioro del paciente alcohólico o cirrótico, mientras que por el contrario en los países de mayor incidencia su presentación era a través de masas abdominales en pacientes relativamente jóvenes. Para sorpresa nuestra, cinco de los pacientes tenían menos de 30 años, y tres

ellos tuvieron como manifestación inicial de la enfermedad, la presencia de una masa a nivel hepático. Es de importancia el hecho de que el motivo de consulta de la mayoría de nuestros pacientes fue el "dolor abdominal a nivel de hipocondrio derecho y epigastrio", siendo también reportado como más común en la mayoría de otras series.

Se insiste sobre el hecho de que en ocasiones el Hepatocarcinoma se puede presentar como un abdomen agudo, razón por la cual hay que tenerlo en cuenta al evaluar a un paciente con dicho cuadro.

Cerca del 90% de los pacientes presentan una sintomatología que se inicia durante el último año. Nuestros casos también entran dentro de este patrón, pero con la particularidad de que todos iniciaron sus síntomas durante los últimos seis meses. Este es un hallazgo desalentador pues nos indica que el proceso inicial es silencioso y asintomático, o que las personas no trataron de investigar el porqué de sus síntomas, por lo que al consultar es de esperarse que el proceso se encuentre diseminado.

Como se dijo previamente, tres pacientes consultaron por haber sentido una masa a nivel del cuadrante superior derecho. Si a ésto sumamos el hecho de que esta masa fue detectada en otros 6 pacientes más durante el examen físico de ingreso, podríamos especular que al momento de consultar el proceso ya tendrá una invasión extensa del hígado. De nuevo encontramos otra característica que concuerda más con el tipo de presentarse de la neoplasia en países como África y China, que con la de países similares al nuestro. Con ésto podríamos especular también sobre la presencia de algún factor similar a ambas regiones que fuera responsable de causar este tipo de manifestación.

Con respecto al hallazgo de ictericia, ascitis y estigmas cutáneos de hepatopatía, aunque nuestros datos no son significativos, éstos se presentaron con relativa mayor frecuencia en

pacientes cirróticos o alcohólicos.

Por lo avanzado del cuadro y por las características de su presentación inicial, es de esperarse que el diagnóstico se sospeche en un alto porcentaje de los casos; desgraciadamente el problema mayor es cómo detectar la neoplasia en sus estadios tempranos, y no cuando ya es un proceso diseminado.

Los hallazgos del Laboratorio en general fueron de poca ayuda, siendo los que encontramos alterados con mayor frecuencia los siguientes: Las transaminasas, la fosfatasa alcalina, la BST y la albúmina sérica. Desafortunadamente en ningún caso se pudo hacer determinaciones de la AFP, ni del HBsAg, los cuales como ya se discutió pueden ser de beneficio.

La arteriografía hepática selectiva, y la biopsia hepática percutánea o aún mejor a través de una laparoscopía, son métodos diagnósticos que dan una buena efectividad en proporcionar el diagnóstico, siendo muy útiles antes de someter al paciente a una laparotomía innecesaria. Su ventaja radica en el hecho de que además de proporcionar el diagnóstico, permite evaluar si el paciente es candidato para una resección quirúrgica, o si ésta ya no tendría ninguna utilidad. Sin embargo por las características y la poca disponibilidad de recursos existentes en nuestro medio, es la Laparotomía Exploradora el método más efectivo, pero con la desventaja de que al efectuarse, la mayoría de los casos tienen un proceso diseminado, y una resección quirúrgica ya no es posible de efectuar.

El centellograma hepático a su vez no fue tan efectivo como los métodos ya mencionados, pero es indudable el hecho de que debe de utilizarse como un método complementario.

En la revisión de la literatura se mencionó la alta incidencia de metástasis presentes al momento del diagnóstico. De nuestros pacientes 46% tenían metástasis extrahepáticas, y el

resto tenían el proceso diseminado a nivel de hígado. De aquí pues que todos se hayan catalogado en etapa terminal, para la cual ningún tipo de tratamiento se consideró que pudiera ser efectivo. Sin embargo en un caso se utilizó 5-FU en forma intraperitoneal, para tratar de disminuir la producción de líquido ascítico, y en otro se usó Hidroxiprogesterona en forma experimental, pero como este caso fue el último diagnosticado, aún no conocemos sus resultados. Lógicamente la sobrevida fue muy mala, no encontrando ningún caso con sobrevida mayor de un año. La mayoría de los casos fallecen durante los primeros cuatro meses después de conocido el diagnóstico.

Ante un panorama tan desolador, es mi opinión que el uso de un tratamiento con quimioterapia y/o tratamiento quirúrgico, debería de emplearse con la finalidad de ver si brinda al menos una mejoría en la sobrevida de los casos considerados como terminales. Aún más importante será el hecho de estar conscientes de las manifestaciones y el curso de la enfermedad, lo cual nos podrá llevar a un diagnóstico precoz. De igual forma el concientizar a los pacientes de ello, tendrá grandes ventajas las cuales se traducirán en brindar un pronóstico más alentador de la neoplasia.

## CONCLUSIONES

- 1.- En nuestra serie el Carcinoma Hepático Primario se presentó a una edad promedio menor de la esperada normalmente.
- 2.- El Carcinoma Hepático Primario se presentó con mayor frecuencia en pacientes del sexo masculino.
- 3.- Los resultados que obtuvimos no fueron significativos en mostrar una relación etiológica entre el Carcinoma Hepático Primario y la Cirrosis y/o el Alcoholismo.
- 4.- El motivo de consulta referido con mayor frecuencia fue el de un "dolor abdominal crónico" localizado a nivel del hipocondrio derecho y epigastrio.
- 5.- El principal hallazgo al examen físico de ingreso fue una masa situada en el cuadrante superior derecho.
- 6.- En todos los casos el tiempo de evolución de la sintomatología fue menor de seis meses.
- 7.- Ante la sospecha de un Hepatocarcinoma, se debe de elegir la Arteriografía Hepática Selectiva, como el método diagnóstico más acertado, previo al uso de la laparotomía exploradora.
- 8.- Al momento del diagnóstico todos los casos tenían el proceso diseminado en el hígado, o con metástasis fuera de él, lo cual hacía imposible aplicar algún tipo de tratamiento paliativo que tuviera efectividad.
- 9.- El pronóstico de la enfermedad es realmente malo, ya que la mayoría de los pacientes fallecieron durante los primeros cuatro meses después de hecho el diagnóstico.

## RECOMENDACIONES

- 1.- Utilizar como parte de la rutina en el manejo de estos pacientes, la determinación de la Alfa-Feto-Proteína (AFP), y la del antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (HBsAg).
- 2.- Sospechar el diagnóstico en pacientes del sexo masculino con una edad de aproximadamente 45 años, quienes refieran un dolor abdominal a nivel del hipocondrio derecho y epigastrio, y a quienes se les detecte una masa en dicha región.
- 3.- Utilizar como métodos diagnósticos la determinación de la AFP, la asociación de Centellograma, Biopsia Hepática y especialmente Arteriografía Selectiva, en todos aquellos casos en los que sea factible.
- 4.- Aunque los casos sean catalogados como terminales, utilizar algún tipo de tratamiento médico o quirúrgico con la finalidad de determinar su utilidad para prolongar la sobrevida.
- 5.- Insistir sobre el hecho de practicar investigaciones más completas en el estudio de estos casos, con el propósito de determinar los probables factores etiológicos y predisponentes en nuestro medio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Almersjo, O., Bengmark, S., et al.: *Accuracy of Diagnostic Tools in Malignant Hepatic Lesions. A Comparative Study Using Serum Tests, Angiography, Scintiscanning and Laparotomy.* Am. J. Surg. 127:663, June 1974.
- 2.- Almersjo, O., Hafstrom, L., et al.: *Selective Celiac Angiography and Surgical Exploration for Suspected Liver Cancer.* Am. J. Surg. 131(6):676, June 1976.
- 3.- Alpert, M., Davidson, C. S.: *Mycotoxines: A Possible Cause of Primary Carcinoma of the Liver.* Am. J. Med. 46(3):325, March 1969.
- 4.- Anbe, D., et. al.: *Primary Hepatoma with Apparent Successful Surgical Resection.* Arch. Intern. Med. 111(1):10, Jan. 1963.
- 5.- Ansfield, R., Ramírez, G.: *Further Clinical Studies with Intrahepatic Arterial Infusion with 5-Fluorouracil.* Cancer 36(6 Suppl):2413, Dec. 1975.
- 6.- Balasegaram, M.: *Complete Hepatic Dearterialization for Primary Carcinoma of the Liver.* Am. J. Surg. 124:340, Sept. 1972.
- 7.- Balasegaram, M.: *Management of Primary Liver Cell Carcinoma.* Am. J. Surg. 130:33, July 1975.
- 8.- Beeson, P., McDermott, W.: *Tratado de Medicina Interna de Cecil-Loeb, Décimo tercera Edición, Nueva Editorial Interamericana, 1972.*
- 9.- Benhamou, J.P.: *Total Hepatic Vascular Exclusion and*

Hemostatic Glue for Extensive Resection for the Liver.  
Gastroenterology 72(1):183, Jan. 1977.

- 10.- Berg, J., Ketelar, R.: Hepatomas and Oral Contraceptives. *Lancet* 2(7876):334, Aug. 1974.
- 11.- Blanes Berenquel, A., Ispizua, I., et. al.: Estudio Necrópsico de 30 Casos de Tumor Hepático Primitivo. *Rev. Clin. Esp.* 139(5):453, Dic. 1975.
- 12.- Blumberg, B., Alter, H., Visnich, S.: A New Antigen in Leukemia Sera. *J.A.M.A.* 191(7):541, Feb. 1965.
- 13.- Bruguera, M., Teres, J., et. al.: Necrosis Hepática Terminal en el Cancer Primitivo de Hígado. *Rev. Clin. Esp.* 148(3):299, Feb. 1978.
- 14.- Chainuvati, T., et. al.: Relationship of Hepatitis B Antigen in Cirrhosis and Hepatoma in Thailand. *Gastroenterology* 68(5):1261, May 1975.
- 15.- Coca-Payeras, A., Munne, P., et. al.: Carcinoma Hepatocelular Simulando un Abdomen Agudo. *Rev. Clin. Esp.* 150/9):385, Sept. 1978.
- 16.- Cohen, C., et. al.: Liver Cell Dysplasia. *Cancer* 44(5):1671, Nov. 1979.
- 17.- Conn, H., et al.: Rational Use of Liver Biopsy in the Diagnosis of Hepatic Cancer. *Gastroenterology* 62(1):142, Jan. 1972.
- 18.- Cortés-Ruiz, M., et. al.: Gamma-Glutamyltransferasa in Ascitic Fluid in Primary Hepatoma. *Br. J. Med.* 2(6149):1435, Nov. 1978.

- 19.- Davidson, A. R., Tomlinson, S., et. al.: The Variable Course of Primary Hepatocellular Carcinoma. *Br. J. Surg.* 61(5):349, May 1974.
- 20.- Davis, M., Portmann, B., et. al.: Histological Evidence of Carcinoma in a Hepatic Tumor Associated with Oral Contraceptives. *Br. J. Med.* 4(5995):496, Nov. 1977.
- 21.- De la Fuente, A., Gallego, A., et. al.: Elevación de la Alfa-1-Antitripsina en el Hepatoma. *Rev. Clin. Esp.* 146(6):391, Sept. 1977
- 22.- Del Palacio Pérez-Mendel, A., Herrero Huerta, F.: Carcinoma Hepatocelular y Gammaglobulina Monoclonal. *Rev. Clin. Esp.* 152/3):243, Feb. 1979.
- 23.- Denison, E., Peter, R.: Familial Hepatoma with Hepatitis Associated Antigen. *Ann. Intern. Med.* 74(3):391, March 1971.
- 24.- El-Domeiri, A., et. al.: Intermittent Occlusion of the Hepatic Artery and Infusion Chemotherapy for Carcinoma of the Liver. *Am. J. Surg.* 135(6):771, June 1978.
- 25.- Falkson, G., et. al.: Chemotherapy Studies in Primary Liver Cancer. *Cancer* 42(5):2149, Nov. 1978.
- 26.- Foli, A., Christian, E.: Primary Liver Cell Carcinoma in Accra. *Lancet* 02(7987):696, Sept. 1976.
- 27.- Frison, J. C., Vilaseca, J., et. al.: Determinación Cuantitativa de la Lipoproteína-X en los Tumores Hepáticos. *Rev. Clin. Esp.* 146(3-4):139, Agosto 1977.
- 28.- Garrison Fathman, C.: HLA and Disease Associations. *Mayo Clin. Proc.* 53(12):820, Dec. 1978.

- 29.- Goldman, M., Bilbao, M., et. al.: Complications of Indwelling Chemotherapy Catheters. *Cancer* 36(6):1983, Dec. 1975.
- 30.- Goldner, Fred.: Hemobilia Secondary to Metastatic Liver Disease. *Gastroenterology* 76(3):595, March 1979.
- 31.- Gralnick, Harvey. et. al.: Dysfibrinogenemia Associated with Hepatoma. *New. Engl. J. Med.* 299(5):221, Aug. 1978.
- 32.- Guillén Saenz, J.: Hepatoma, Revisión de 10 Casos, Tesis de Grado, Universidad de San Carlos de Guatemala, Junio 1962.
- 33.- Hanna, M. G., and Peter, L.: Specific Immunotherapy of Established Visceral Micrometastases by BCG-Tumor Cell Vaccine alone or as Adjuvant to Surgery. *Cancer* 42(6):2613, Dec. 1978.
- 34.- Harada, T., et. al.: Complete Necrotization of Hepatocellular Carcinoma by Chemotherapy and Subsequent Intra vascular Coagulation. *Cancer* 42(1):67, July 1978.
- 35.- Harrison, T. R.: *Principles of Internal Medicine*. Eighth Edition, McGraw-Hill Book Company, 1977.
- 36.- Hernández-Guío, C., Meroño, E., et. al.: Cancer Primitivo de Hígado Con y Sin Cirrosis: Revisión de 50 Casos. *Rev. Clin. Esp.* 135(5):455, Dic. 1974.
- 37.- Heupel, H. W.: Liver Metastases Simulating Acute Surgical Abdomen. *Arch. Surg.* 92(2):273, Feb. 1966.
- 38.- Honjo, I., Suzuki, T., et. al.: Ligation of a Branch of the Portal Vein for Carcinoma of the Liver. *Am. J. Surg.* 130(3):296, Sept. 1975.

- 39.- Ihde, D., Sherlock, P., et. al.: Clinical Manifestations of Hepatoma. A Review of 6 Years' Experience at a Cancer Hospital. *Am. J. Med.* 56:83, Jan. 1974.
- 40.- Inouye, A., Whelan, T.: Primary Liver Cancer: A Review of 205 Cases in Hawaii. *Am. J. Surg.* 130(1):53, Jul. 1979.
- 41.- Irvin, T., et. al.: The Value of Plasma Gamma-Glutamyl Transpeptidasa in the Detection of Hepatic Metastases. *Br. J. Surg.* 60(5):347, May 1973.
- 42.- Jawetz, E., Melnick, J., Adelberg, E.: *Manual de Microbiología Médica*, Sexta Edición, *El Manual Moderno* 1975.
- 43.- Kew, M., Gear, A., et. al.: Histocompatibility Antigens in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Their Relationship to Chronic Hepatitis B Virus Infections in These Patients. *Gastroenterology* 77(3):537, Sept. 1979.
- 44.- Kim, D., Watson, C., et. al.: Tumor Vascularity as Prognostic Factor for Hepatic Tumors. *Ann. Surg.* 185(1):31, Jan. 1977.
- 45.- Kohn, J., Weaver, P.: Serum Alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma. *Lancet* 2(7876):334, Aug. 1977.
- 46.- Kubo, Y., Okuda, K., et. al.: Detection of Hepatocellular Carcinoma During a Clinical Follow Up of Chronic Liver Disease. *Gastroenterology* 74(3):578, March 1978.
- 47.- Lai, C., Wu, P., et. al.: Histologic Prognostic Indicators in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 44(5):1677, Nov. 1979.
- 48.- Loewenstein, M., et. al.: Carcinoembryonic Antigen and Liver. *Gastroenterology* 72(1):161, Jan. 1977.

- 49.- Mallory, Andrew.: Hepatic Tumors and Oral Contraceptives. *Gastroenterology* 75(3):517, Sept. 1978
- 50.- Matsumoto, Y., Suzuki, T., et. al.: Evaluation of Hepatoma Chemotherapy by Alfa-Fetoprotein Determination. *Am. J. Surg.* 132(3):325, Sept. 1976.
- 51.- McBride, Charles.: Primary Carcinoma of the Liver. *Surg.* 80(3):322, Sept. 1976.
- 52.- McFadzean, A., and Yeung, R.: Further Observations on Hypoglycaemia in Hepatocellular Carcinoma. *Am. J. Med.* 47(2):220, Aug. 1969.
- 53.- Mokka, R., Seppala, A., et. al.: Spontaneous Rupture of Liver Tumors. *Br. J. Surg.* 63(2):715, Sept. 1979.
- 54.- Moore, T., et. al.: Hepatoma Occuring Two Decades After Hepatic Irradiation. *Gastroenterology* 71(1):128, Jul. 1976.
- 55.- Muñoz, J., Gómez Puch, L., et. al.: Metástasis Vertebrales en el Carcinoma Hepatocelular. *Rev. Clin. Esp.* 133(1):49, Abril 1974.
- 56.- Nagasue, N., et. al.: Angiographic Evaluation of Hepatoma for Surgical Treatment. *Surg. Gynecol. Obstet.* 143(2):184, Aug. 1976.
- 57.- Nagasue, N., Inokuchi, K., et. al.: Complete Devascularization of Hepatic Lobe with Nonresectable Hepatoma. *Am. J. Surg.* 134:650, Nov. 1977.
- 58.- Nagasue, N., Inokuchi, K., et. al.: Hepatic Dearterialization for Non Resectable Primary and Secondary Tumor of the liver. *Cancer* 38(6):2593, De. 1976.

- 59.- Nagasue, N., Inokuchi, K.: Spontaneous and Traumatic Rupture of Hepatoma. *Br. J. Surg.* 66(4):248, April 1979.
- 60.- Nakashima, T., Sakamoto, K., et. al.: A Minute Hepatocellular Carcinoma Found in a Liver with Clonorchis Sinensis Infection. *Cancer* 39(3):1306, March 1977.
- 61.- Ochoa Cifuentes, J.: Cancer Primario del Hígado. Tesis de Grado, Universidad de San Carlos de Guatemala, Junio 1979.
- 62.- Ochsner, J., Meyer, B., Ochsner, A.: Hepatic Lobectomy. *Am. J. Surg.* 121:273, March 1971.
- 63.- Okezie, O., DeAngelis, G.: Spontaneous Rupture of Hepatoma: A Misdiagnosed Surgical Emergency. *Arch. Surg.* 179(2):133, Feb. 1974.
- 64.- Okuda, K., Kotoda, K., et. al.: Clinical Observations During a Relatively Early Stage of Hepatocellular Carcinoma with Special Reference to Serum Alpha-Fetoprotein Level. *Gastroenterol.* 69(1):226, July 1975.
- 65.- Okuda, K., Musha, H.: Clínico Pathologic Features of Encapsulated Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 40(3):1233, Sept. 1977.
- 66.- Omata, M., Aschcavai, M. et. al.: Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus Marker in Europe and U.S.A. *Lancet* 1(8113):433, Feb. 1979.
- 67.- Omata, M., Aschcavai, M., et. al.: Hepatocellular Carcinoma in the U.S.A., Etiologic Considerations. *Gastroenterol.* 76(2):279, Feb. 1979.
- 68.- Pedreira, J., Vilaseca, J. y col.: Localizaciones Metastásicas del Carcinoma Hepatocelular. *Rev. Clin. Esp.* 134(1):11, Jan. 1977.

- en el Hepatoma. *Rev. Clin. Esp.* 141(5):457, Junio 1976.
- 69.- Pérez Jiménez, F., Cano, J.M. et. al.: *Valor Comparativo de la Tomoeografía, Laparoscopía, Biopsia Hepática Dirigida, Arteriografía Selectiva y Determinación de Alfa-Fetoproteína en el Diagnóstico del Hepatocarcinoma.* *Rev. Clin. Esp.* 138(2):113, Jul. 1975.
- 70.- Peters, R., Omata, M. et. al.: *Link Between Hepatoma and Hepatitis B.* *Brit. Med. J.* 2(6150):1502, Nov. 1978.
- 71.- Peters, T., Seymour, C. et. al.: *Gamma-Glutamyl transferasa Levels in Ascitic Fluid and Liver Tissue from patients with Primary Hepatoma.* *Br. J. Med.* 1(6076):1576, June 1977.
- 72.- Phillips, P., Rowland, R. et. al.: *Alpha-Fetoprotein in the Diagnosis of Hepatoma.* *Brit. Med. J.* 2(6149):1432, Nov. 1978.
- 73.- Ramming, K., Sparks, F. et. al.: *Hepatic Artery Ligation and 5-FU Infusion for Metastatic Colon Carcinoma and Primary Hepatoma.* *Am. J. Surg.* 132(2):236, Aug. 1976.
- 74.- Richart, C., Ruibal, A. et. al.: *Carcinoembryonic Antigen in Liver Disease.* *Lancet* 1(8113):447, Feb. 1979.
- 75.- Robbins, S.: *Patología Estructural y Funcional.* Primera Edición, Nueva Editorial Interamericana, 1975.
- 76.- Rubies-Prat, J., Frison, J.C. et. al.: *Estudio Comparativo de la Lipoproteína-X y de la Gamma-Glutamil - Transpeptidasa en la Colostasis y en los Tumores Hepáticos.* *Rev. Clin. Esp.* 140(2):133, Enero 1976.
- 77.- Rubio Rubio, J., León Romero, c., et. al.: *Enfermedad de*

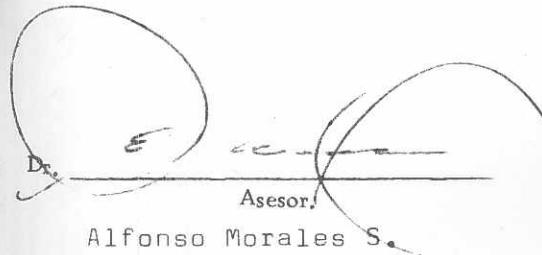
- Cadenas Ligeras y Hepatocarcinoma.* *Rev. Clin. Esp.* 149(6):619, Junio 1978.
- 78.- Sabiston, D.: *Tratado de Patología Quirúrgica de Davis-Christofer.* Décima Edición, Nueva Editorial Interamericana, 1974.
- 79.- Schiff, Leon: *Diseases of the Liver.* Fourth Edition, J.B. Lippincott Company, 1975.
- 80.- Segura, J.M., Pérez Jiménez, F. et. al.: *Alfa Fetoproteína en el Hepatocarcinoma.* *Rev. Clin. Esp.* 147(1):73, Oct. 1977.
- 81.- Schiff, A., Grnja, V. et. al.: *Angiography in the Diagnosis of Gastrointestinal Diseases.* *Ann. Intern. Med.* 77(5):731, Nov. 1972.
- 82.- Shermeta, D., Golladay, S., et. al.: *Preoperative Occlusion of the Hepatic Artery with Isobutyl 2-Cyanoacrylate for Resection of the "Unresectable" Hepatic Tumor.* *Surgeon* 83(3):319, March 1978.
- 83.- Shin Chen, D., et. al.: *Hepatitis B Surface antigen and Alpha-Fetoprotein in Patients with Hepatocellular Carcinoma.* *Gastroenterol.* 74(1):163, Jan. 1978.
- 84.- Sleisenger, M., Fordtran, J.: *Gastrointestinal Disease,* W. Saunders Company, 1973.
- 85.- Solis Herruzo, J.A., Martín Scapa, Ma.: *Aspectos Etiológicos del Cáncer Primitivo de Hígado. I. Frecuencia y Factores Generales.* *Rev. Clin. Esp.* 143(5):459, Dic. 1976.
- 86.- Solis Herruzo, J.A., Martín Scapa, Ma.: *Aspectos Etiológicos del Cáncer Primitivo de Hígado. II. Relación Cáncer Hepática-Cáncer Primitivo de Hígado.* *Rev. Clin.*

143(5):465 , Dic. 1976.

- 87.- Sumithran, E., Prathap, K.: HBAg Positive Chronic Liver Disease associated with cirrosis and Hepatocellular Carcinoma in the Senoi. *Cancer* 40(4):1618, Oct. 1977.
- 88.- Sundquist, K., Hafstrom, L. et. al.: Treatment of Liver Cancer with Regional Intraarterial 5-FU infusion. *Am. J. Surg.* 136(3):328, Sept. 1978.
- 89.- Tien Yu Lin, et. al.: Serum Alpha-Fetoglobulin and Primary Cancer of the Liver in Taiwan. *Cancer* 30(2):435, Aug. 1972.
- 90.- Tonami, N., Aburano, T., Hisada, K.: Comparison of Alpha Fetoprotein Radioimmunoassay Method and Liver Scanning for Detecting Primary Hepatic Carcinoma. *Cancer* 36(2):466, Aug. 1975.
- 91.- Tong, M., et. al.: Hepatitis Associated Antigen and Hepatocellular Carcinoma in Taiwan. *Ann. Intern. Med.* 75(5):687, Nov. 1971.
- 92.- Truman Mays, E.: Standard Nomenclature for Primary Hepatic Tumor. *J.A.M.A.* 236(13):1469, Sept. 1976.
- 93.- Tsuzuki, T., Ogata, Y., et. al.: Hepatoma with Obstructive Jaundice Due to the Migration of a Tumor Mass in the Biliary Tract. *Surg.* 85(5):593, May 1979.
- 94.- Utrilla Mayén, C.: Carcinoma de Hígado, Vías Biliares Extrahepáticas, Vesícula Biliar y Cabeza del Páncreas. Tesis de Grado, Universidad de San Carlos de Guatemala, Nov. 1976.

- 95.- Van der Walt, J.A., et. al.: Hemostatic Factors in Primary Hepatocellular Cancer. *Cancer* 40(4):1593, Oct. 1977.
- 96.- Vargas, V., Pedreira, J.D. et. al.: Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus Markers in Europe. *Lancet* 1(8118):721, Mar. 1979.
- 97.- Velloso Jiménez, A., de la Santa López, J.: Metástasis Oseas en el Carcinoma Hepático Primitivo. *Rev. Clin. Esp.* 141(4):359, Mayo 1976.
- 98.- Velo Bellver, J.L., Fernández Paduco, A. et. al.: Cambios que Experimentan las Fracciones Lipídicas del Suero en la Evolución de Diferentes Hepatopatías. *Rev. Clin. Esp.* 152(6):473, Mar. 1979.
- 99.- Villalonga, C., Vilaseca, J. et. al.: Estudio Clínico de 11 Hepatomas. *Rev. Clin. Esp.* 142(5):467, Sept. 1976.
- 100.- Youmus, S., et. al.: Hypoglycemia Secondary to Metastases to the Liver. *Gastroenterol.* 72(2):334, Feb. 1977.

Br. Marcos Taracena  
Marcos Alfonso Taracena Hernández

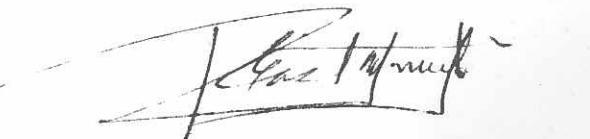
Dr.   
Alfonso Morales S.  
Asesor

Dr. Mario García Bravatti  
Revisor.

Dr.   
Director de Fase III  
Hector Nuila Ericastilla

Dr.   
Secretario  
Raúl Castillo

Vo. Bo.

Dr.   
Decano.

Rolando Castillo Montalvo