

Hepatocarcinoma fibrolamelar: A propósito de un caso y revisión de la literatura

José Luis Valderrama-Landaeta², Agustín Güemez Meza¹,
Oliver Albores Zúñiga¹, Juan Manuel Ruiz Molina¹

¹Servicio de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F. México

²Unidad de Oncología, Instituto Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Recibido Abril 1, 2007. Aceptado Abril 19, 2007.

FIBROLAMELLAR HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A CASE PRESENTATION AND LITERATURE REVIEW

Resumen

Se reporta el caso de un paciente del sexo femenino de 17 años de edad, sin antecedentes oncológicos, que inicia padecimiento actual con cuatro meses de evolución, caracterizado por dolor abdominal en el hipocondrio derecho y síntomas gastrointestinales, como náuseas e hiporexia. Al examen físico se apreció una tumoración en el hipocondrio derecho; los estudios de imagen con ultrasonido hepático mostraron dos lesiones, una de 6 X 7 cm en lóbulo hepático derecho, y otra de 2 X 1 cm en el segmento IV. La tomografía axial computarizada (TAC) evidenció también dos lesiones, la más grande de 6 X 7 cm en segmentos hepáticos VIII y V, y la otra de 2 X 1 cm en segmento IV. Las pruebas de funcionamiento hepático y alfafetoproteína fueron normales, y el perfil de hepatitis A, B y C negativo. Se realizó trisegmentectomía derecha, con reporte histopatológico de hepatocarcinoma fibrolamelar desprovisto de componente fibroso. A los 43 meses de seguimiento presentó recurrencia a nivel pulmonar, confirmada por biopsia de aspiración con aguja delgada, guiada por TAC. La paciente se trató con cirugía, confirmándose el diagnóstico en el reporte definitivo. Actualmente, lleva 77 meses de seguimiento sin recurrencia.

PALABRAS CLAVE: Hepatocarcinoma fibrolamelar, carcinoma hepatocelular, tumores hepáticos.

Abstract

In this paper we report a clinical case of a 17-year-old female patient, without previous history of tumor development. She reported of being suffering abdominal pain in the right upper abdomen, with gastrointestinal symptoms such as nausea and hyporexia, for the last 4 months. The physical examination showed a mass in the right upper abdominal region. The ultrasonic imaging studies of the liver showed two tumors: one of 6 X 7 cm in the right lobe and the other of 2 X 1 cm in segment IV; the computerized axial tomography (CAT) also showed two tumors, one large of 6 X 7 cm in liver segments VIII and V and the other of 2 X 1 cm in segment IV. The tests of liver function and alpha-fetoprotein were normal, and the B and C hepatitis profile were negative. We carried out right trisegmentectomy, and the histopathology studies of the dissected segments showed a hepatocarcinoma fibrolamelar lacking fibrous component. After 43 months of monitoring the patient, a recurrence at the pulmonary level was observed, and confirmed by thin needle aspiration biopsy guided by CAT. The patient was submitted to surgery, and the diagnosis confirmed by histopathologic studies. At the present time, after 77 months of monitoring the patient, no recurrences have been observed.

KEY WORDS: Fibrolamelar hepatocarcinoma; Hepatocellular carcinoma; Liver tumours.

Introducción

El hepatocarcinoma fibrolamelar (HFL) es una variante histológica del carcinoma hepatocelular clásico, con diferencias tanto demográficas, como clínicas y de pronóstico. Se describió por primera vez por Edmonson en 1956, en un paciente

femenino de 14 años de edad con un carcinoma hepatocelular (CHC) con un período largo de supervivencia después de la resección (1). Posterior a las series reportadas por Craig y col. (1) y Berman y col. (2) en 1980, se empieza a conocer al HFL a nivel mundial como una entidad clínica y patológica diferente al CHC clásico. En la literatura indexada

entre 1980 y julio del 2003 se publican 124 estudios con 496 pacientes, donde 258 casos provienen de los Estados Unidos de América (EUA), seguido de Europa con 111 pacientes, de los cuales Francia, Alemania e Inglaterra tienen el mayor número de casos, y Asia con solamente el 8%. En Latinoamérica se reportan 21 distribuidos entre Argentina, Brasil, Chile, México y Perú (3-8). La serie latinoamericana más grande es la descrita en México por Arista y col. (8) con 7 pacientes. El HFL en relación con el CHC es infrecuente; se describen entre el 0.3% y 19.4% de los casos de CHC (1). En México, según el reporte histopatológico de enfermedades malignas del año 2000, no hay registros de esta variedad histológica (9). Según la revisión de Arista y col. (8), representa el 5.8% de los pacientes con CHC. En un estudio de nuestro centro, donde se analiza el hepatocarcinoma en pacientes menores de 40 años, de una serie de 130 pacientes, solamente 5 (3.8%) eran de la variedad fibrolamelar (10). No hay variaciones en cuanto al sexo, se distribuye por igual en hombres y mujeres. La edad de presentación se reporta entre 14 y 59 años, con mediana de 28 años (1, 8). En el siguiente estudio reportamos un paciente con HFL tratado con cirugía y con recurrencia a nivel pulmonar y supervivencia mayor a 5 años.

Reporte de caso

Paciente femenino de 17 años de edad procedente del estado de Michoacán en México, estudiante, soltera, núbil, sin antecedentes familiares o personales de importancia. Su padecimiento actual, con cuatro meses de evolución, se manifiesta con dolor abdominal en el hipocondrio derecho y síntomas gastrointestinales (nauseas e hiporexia). Al examen físico, con escala de Karsnosky del 90%, peso de 48.5 kg, en aparentes buenas condiciones generales, abdomen con tumoración en hipocondrio derecho a expensas de hígado, el cual es palpable a 10 cm del reborde costal línea media clavicular. El resto del examen clínico sin alteraciones. El ultrasonido hepático evidencia dos lesiones, una de 6 X 7 cm en hemihígado derecho y otra de 2 X 1 cm en hemihígado izquierdo segmento IV, de características hiperecogénicas. Los estudios de tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal muestran también dos lesiones, ambas hiperdensas, la más grande de 6 X 7 cm en segmentos hepáticos VIII y V, y la otra de 2 X 1 en

segmento IV. Las pruebas de funcionamiento hepático, según nuestro rango de referencia, ligeramente elevadas. Las determinaciones de alfa fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario, fracción beta de la gonadotropina coriónica humana, y el CA19-9 se encontraron en niveles normales. La serología para hepatitis B y C fue negativa. Dadas las características de la lesión, se considero como tumor hepático y probable HFL, por lo cual se llevo a cirugía encontrando en los hallazgos dos lesiones: una más grande en segmentos VIII, V y VII de 8 X 6 cm, sin compromiso de otras estructuras, y otra lesión de 2 X 1 cm en segmento IVb. La superficie hepática se apreció normal y sin enfermedad extrahepática. Se realizó trisegmentectomía derecha (VIII, V, VII, VI y IV) con técnica de Tung (11). El tiempo quirúrgico fue de 140 minutos y el sangrado de 600 ml; recibió 150 ml de plasma fresco y 300 ml de concentrado globular, sin complicaciones perioperatorios.

Al estudio macroscópico del espécimen de 15 X 15 X 7 cm, con cápsula íntegra, se encuentra tumor bien delimitado de color café claro con zonas hemorrágicas centrales, el cual mide 14 X 10 X 6,2 cm, sin invasión vascular y con bordes quirúrgicos libres. El reporte microscópico indica neoplasia hepatocelular moderadamente diferenciada trabecular. Posteriormente se realizó estudio por microscopia electrónica donde la ultraestructura de la neoplasia muestra células poligonales con citoplasma amplio empaquetado con mitocondrias ovoides, las cuales contienen material paracrystalino con inclusiones intracitoplásmicas de material fibrogranular amorfo, desprovistas de membrana y filamentos intermedios; los núcleos son ovales y centrales, con cromatina perifera y nucleolo aparente. El caso se reviso en forma integral, concluyéndose que se trataba de un HFL, desprovisto de componente fibroso. Se considero como etapa clínica II según la AJCC T3, No, Mo y se dejo en observación. A los 43 meses de seguimiento presenta dolor a nivel torácico y lumbar izquierdo, con RX tele de tórax con lesión basal izquierda, confirmada por TAC de tórax, que evidenciaba dos lesiones basales izquierdas: una en lóbulo basal posterior izquierdo de 3.1 X 2 cm, y otra basal media subpleural dependiente de la fascia endotoraxica. La biopsia por aspiración de aguja delgada reporta carcinoma. El paciente se sometió a cirugía, donde se encontraron tres lesiones: una de

3 cm, nodular en segmentos basales posterior y lateral que infiltraba pleura y fascia endotoraxica, otra de 4 cm en la pleura diafragmática, y la última de 3 cm en pared torácico posterior con afección pleural y de fascia endotoraxica, realizándose metastasectomía y resección parcial de diafragma con posterior cierre primario. El reporte histopatológico fue de HFL metastático. Al igual que la lesión primaria, se realizó estudio ultraestructural donde se observó una neoplasia constituida por células poligonales de contorno cuboidal unidas entre sí por desmosomas, con algunos lúmenes intercelulares, citoplasma abundante con mitocondrias dilatadas. Los núcleos son ovales, de contorno liso o ligeramente lobulado, con cromatina en grumos periféricos y nucleolo prominente; el espacio extracelular muestra fibroblastos y colágena madura, confirmando el diagnóstico de HFL metastático (Fig. 1). Se considero que la paciente se encontraba suficientemente tratada y se dejo en observación; posteriormente, a 8 meses de su cirugía quedo embarazada llevando a término su producto por parto normal. Actualmente se mantiene en control semestral. Al escribir este reporte, después de 62 semanas de seguimiento no se han presentado recurrencias.

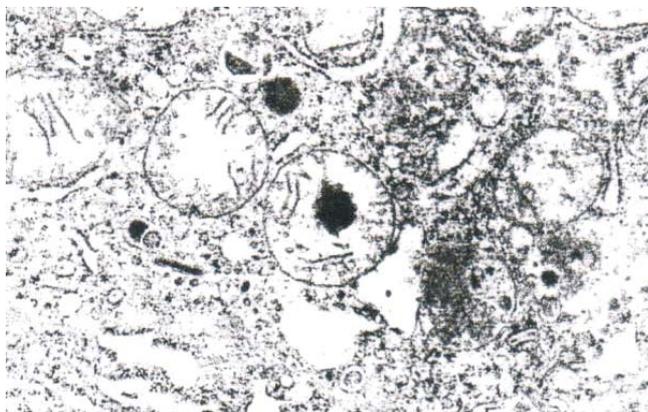


Figura 1. Microfotografía obtenida por microscopía electrónica que muestra la ultraestructura de metástasis de hepatocarcinoma fibrolamelar. 2000X

Discusión

El HFL es una neoplasia poco frecuente, como lo revela la literatura indexada. En una revisión llevada a cabo entre los años 1980 y julio del 2003, encontramos 124 reportes con aproximadamente 436 casos, la mayoría provenientes de los EUA.

Ahora bien, la distribución geográfica del HFL es diferente a la mostrada por el CHC clásico, donde prevalece en EUA y Europa, con poca frecuencia en Asia y Africa; en Latinoamérica se han reportado 21 casos (3-8), correspondiendo 12 a México (5, 8, 10). El HFL se presenta en adolescentes y adultos jóvenes, con medianas de 22 a 26 años, mientras que la edad de presentación del CHC es de 55 años en promedio (1, 12). El HFL no muestra preferencias en cuanto a género, a diferencia del CHC donde predomina el sexo masculino, en una proporción 3,6:1 (1, 12). Los pacientes con HFL no presentan antecedentes de importancia, ni historia de cirrosis y la serología para hepatitis B y C es negativa; en la serie Mexicana (8), de 7 casos solamente se reporta uno con serología positiva para hepatitis B (1, 12, 13). En cuanto a los síntomas reportados, nuestra paciente presento dolor abdominal, nauseas e hiporexia. El dolor abdominal se reporta en la mayoría de los casos (74%), como el síntoma más frecuente (1). La paciente mostró valores normales de AFP tanto durante la presentación inicial como en su recurrencia, lo que coincide con los encontrados en la mayoría de las series reportadas. En el estudio de Katzenstein y col. (14), donde se incluyen pacientes con CHC y HFL, se reportó que el 89% de los individuos con HFL tenían la AFP en menos de 20 ng/dl, a diferencia de los pacientes con CHC donde el 82% tenían una AFP mayor de 20 ng/dl. En cuanto a su localización, en nuestra paciente se presento en los segmentos del hemihígado derecho, a diferencia de lo descrito por otros autores donde generalmente se manifiesta en el lado izquierdo (15). Además, al igual que lo informado en la literatura, en el 55% de los casos se expresa en más de 3 segmentos y el tamaño promedio es de 13 cm con rangos entre 3 y 27 cm (1, 15, 16). Histológicamente, el HFL se define como un carcinoma hepatocelular con células de tipo poligonales, con fibrosis estromal (1, 17). En nuestro caso, el estudio estructural, en la presentación inicial, lo definió como HFL desprovisto de componente fibroso; sin embargo, en el segundo estudio de la metástasis se demostró el patrón clásico, con fibrosis laminar.

Por medio del ultrasonido generalmente se observa en el 60% un patrón mixto, y puede determinarse una cicatriz central con patrón hiperecogénico en el 30-60%. La TAC convencional muestra: superficie lobulada en el

83%, margen tumoral bien definido en el 77%, cicatriz central en el 71%, calcificaciones en el 66%, y como imagen hipodensa en el 94% (15); mediante la TAC dinámica con doble fase se puede advertir una lesión hipodensa en fase arterial en el 80% de los casos. Por otra parte, la resonancia magnética nuclear evidencia un tumor hipointenso en T1 e hipertenso en T2, y aunque no se pueden reconocer las calcificaciones, es de utilidad en los hígado grasos (15, 16). El tratamiento, al igual que el CHC, debe ser quirúrgico en los casos de resecabilidad; en pacientes con HFL se reporta mayor resecabilidad debido a que tienen una mejor reserva hepática y pueden tolerar resecciones mayores. Nuestro paciente tolero una resección mayor (trisegmentectomía). Los porcentajes de resecabilidad reportados están sobre el 30%; así, Craig y col. (1) encuentran 47.8%, Katzenstein y col. (4) 30% para HFL y 17% para CHC, y Arista y col. (8) de la serie Mexicana, indican 33%. En cuanto a la terapia adyuvante, se ha intentado con tratamientos de quimioterapia y radioterapia, sin resultados concluyentes debido a la poca cantidad de pacientes. En un reporte reciente del Grupo de Cáncer Infantil, de un estudio prospectivo aleatorio, valoran la quimioterapia de inducción en pacientes con CHC y HFL irresecables (14); los autores en un brazo utilizan la infusión de 5-fluorouracilo-vincristina y en el otro platino-doxorrubicina, sin encontrar diferencias entre los dos brazos y solo logran la resección en 1 de 7 pacientes con HFL. En relación a enfermedad irresecable, hay reportes donde se utiliza el trasplante hepático, con una mejor supervivencia de los pacientes con HFL en comparación con los transplantados con CHC, con supervivencias a 1, 5 y 10 años de 63%, 38% y 25%, respectivamente (18). En nuestro estudio, la recurrencia se presentó a los 43 meses después del tratamiento inicial y fue a nivel pulmonar; las recidivas tanto en pacientes resecados como transplantados, son en su mayoría locales en un 87%, y a pulmón o hueso en un 87% y 56%, respectivamente (19). El tratamiento de la recurrencia deber ser la resección en lo posible, desde luego si es resecable. Este tratamiento, en el caso del CHC, es el que recomienda el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los EUA (20, 21). No hay estudios que reporten mejoría en la supervivencia con terapia adyuvante o paliativa.

El pronóstico de los pacientes con HFL suele ser mejor que los de aquellos con CHC; en este aspecto,

en pacientes resecados se reportan supervivencias del 25% al 63% en 5 años. El reporte de Katzenstein y col. (14) compara la supervivencia a 5 años del CHC y el HFL y encuentra que mientras el CHC tiene $14\% \pm 6\%$, el HFL presenta de $30\% \pm 5$. Lo anterior nos permite concluir que el HFC es una variedad histológica que debe ser considerada como una entidad clínico patológica diferente del CHC.

Correspondencia: Dr. José Luis Valderrama-Landaeta, e-mail: centro@cantv.net

Referencias

1. Craig, J.R., Peters, R.L., Edmondson, H.A., Omata, M. 1980. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer* 46:372-379.
2. Berman, M.M., Libbey, N.P., Foster, J.H. 1980. Hepatocellular carcinoma: polygonal cell type with fibrous stroma a typical variant with a favorable prognosis. *Cancer* 46:1448-1455.
3. Rogéria, M., Albergaria, Z., Guerra, M. et al. 2000. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma – a case report. *Radiol. Bras.* 34:113-115
4. Vázquez, L., Chávez, C., Caycho, I., Hipólito, R. 2001. Fibrolamellar carcinoma, case report. *Rev. Gastroenterol. Peru.* 21:140-147.
5. Téllez, J., Hernández, L., Tapia, B., Garduño, J. 1999. Fibrolamellar-variety hepatocarcinoma in seventeen-year-old female. *Gac. Med. Méx.* 135:83-87.
6. Calenautcy, R. 1996. Fibrolamellar hepatocarcinoma. *Radiol. Bras.* 29:155-157.
7. Calcaño, G., Rodríguez, J., Prada, C., Lecuna, V., Noguera, C., Ruiz, M. 1989. Hepatocarcinoma fibrolamelar: Fibrolamellar hepatocellular carcinoma : presentation of a case. *Rev. Soc. Med. Hosp. San Juan de Dios* 10:59-61.
8. Arista-Nasar, J., Gutiérrez-Villalobos, L., Nuncio, J., Maldonado, H., Bornstein-Quevedo, L. 2002. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in mexican patients. *Pathol. Oncol. Res.* 8:133-137.
9. Reporte Histopatológico de Enfermedades Malignas. 2000. S.S.A. México
10. Hernández Castillo, E. Mondragón-Sánchez, R., Garduño-López, et al. 2003. Hepatocellular carcinoma in youth: a comparable análisis with hepatocarcinoma in adults. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 68:94-99.
11. Tung, T.T. 1979. Les Resections Majeures et Mineures du Foie. Masson, Paris.
12. Soreide, O. Czerniak, A., Bradpiece, H. Bloom, S., Blumgart, L. 1986. Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. A study of nine cases and a review of the literature. *Am. J. Surg.* 151:518-523.
13. Wong, L.K., Link, D.P., Frey, C.F., Ruebner, R.H., Tesluk, H., Pimstone, N.R. 1982. Fibrolamellar hepatocarcinoma: radiology, management, and pathology. *AJR Am. J. Roentgenol.* 139:172-175.

- al. 2003. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 97:2006-2012.
15. Ichikawa, T., Federle, M.P., Grazioli, L., Madariaga, J., Nalesnik, M., Marsh, W. 1999. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiol.* 213:352-361.
16. Ichikawa, T., Federle, M.P., Grazioli, L., Marsh, W. 2000. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: pre- and posttherapy evaluation with CT and MR imaging. *Radiol.* 217:145-151.
17. Garcia, M.T., González, C.F., Mangkornkanok, M. 1987. Fibrolamellar carcinoma of the liver in a child: ultrastructural and immunohistologic aspects. *Pediatr. Pathol.* 7:319-331.
18. Pichlmayr, R., Weimann, A., Oldhafer, K.J., Schlitt, H.J., Tusch, G., Raab, R. 1998. Appraisal of transplantation for malignant tumors of the liver with special reference to early stage hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 24:60-67.
19. Schlitt, H.J., Neipp, M., Weimann, A., Pichlmayr, R. 1999. Recurrence patterns of hepatocellular and fibrolamellar carcinoma after liver transplantation. *J. Clin. Oncol.* 17:324-331.
20. Shimada, M., Takenaka, K., Taguchi, K., et al. 1998. Prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 227:80-85.
21. Poon, R.T., Fan, S.T., Lo, C.M. 1999. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann. Surg.* 229:216-222.