



Rev Mex Med Forense, 2018, 3(2):47-53

ISSN: 2448-8011

## Utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico del hepatocolangiocarcinoma

### Caso Clínico-Forense

Usefulness of immunohistochemistry in the diagnosis of hepatocolangiocarcinoma

Estephani Mora-Morales <sup>1</sup>, Patricia Beatriz Denis-Rodríguez <sup>2</sup>, Guadalupe Melo Santiesteban <sup>3</sup>, Ángel Augusto Aguirre Gutiérrez <sup>4</sup>

Recibido: 4 abril 2018, Aceptado: 3 Mayo 2018, Publicado: 15 Agosto 2018

<sup>1</sup> Técnica Histotecnólogo y Embalsamador, Universidad Veracruzana

<sup>2</sup> Médico Cirujano, Máster en Medicina Forense, Doctora en Ciencias Forense, Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana.

<sup>3</sup> Patóloga Forense, Doctora en Ciencias Forenses, Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana

<sup>4</sup> Médico Cirujano, Doctor en Ciencias Forenses, Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana

Corresponding author: [Estephani Mora-Morales, revmforense@uv.mx](mailto:Estephani Mora-Morales, revmforense@uv.mx)

## RESUMEN

*Presentamos el caso de un individuo del sexo masculino de 67 años de edad, sin antecedentes de importancia, el cual presentaba una neoformación hepática de 6 meses de evolución. La interpretación histológica preliminar fue: Carcinoma bien diferenciado, con 5% de necrosis, 10% de esteatosis macrovesicular, 5% de esteatosis microvesicular y cirrosis. De manera complementaria se realizaron estudios inmunohistoquímicos para detección de citoqueratina 19, citoqueratina 7,*

*antígeno carcinoembrionario y Heppar1, resultando positivo a los 4 marcadores tumorales mencionados. Con ello, la inmunohistoquímica nos permitió realizar el diagnóstico de un Carcinoma Hepatocelular combinado con un Colangiocarcinoma, entidades que no suelen asociarse con frecuencia; realizamos un análisis de la aplicación de inmunohistoquímica en los casos en los que el análisis histopatológico puede resultar confuso.*

**Palabras clave:** Carcinoma hepatocelular, Colangiocarcinoma.

## SUMMARY

*We present the case of a male individual, 67 years of age, with no relevant history, which presented a hepatic neoformation of 6 months of evolution. The preliminary histological interpretation was: Well-differentiated carcinoma, with 5% necrosis, 10% macrovesicular steatosis, 5% microvesicular steatosis and cirrhosis. In a complementary analysis, immunohistochemical studies were carried out to detect cytokeratin 19,*

*cytokeratin 7, carcinoembryonic antigen and Heppar1, being positive to the 4 mentioned tumor markers. With this, the immunohistochemistry allowed us to make the diagnosis of a Hepatocellular Carcinoma combined with Cholangiocarcinoma, entities that are not usually associated; we perform an analysis of the immunohistochemical application in cases in which the histopathological analysis can be confusing.*

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un individuo del sexo masculino de 67 años de edad, sin antecedentes de importancia, el cual presentaba una neoformación hepática de 6 meses de evolución, con aparente crecimiento progresivo; se realizó biopsia de la misma, para su estudio histopatológico. Una vez colocada en un frasco con formol se enviaron tres fragmentos de la neoformación, el mayor de ellos con un tamaño de 1.1 x 0.5 cm y el menor de ellos con un tamaño de 0.4 x 0.3 cm; en todos los casos, se trató de muestras de color café claro, de bordes y formas irregulares, con consistencia parcialmente firme, aunque la biopsia mayor presentaba áreas de color blanquecino.

Una vez procesada y teñida inicialmente con Hematoxilina y eosina, en las secciones realizadas al material se detectó la presencia de una lesión epitelial de características malignas, la cual mostraba conductos biliares de mediano calibre, con displasia y células sugestivas de carcinoma, las cuales rompían la casa basal y se infiltraban en el estroma, con reacción desmoplásica. El resto de la lesión mostraba una mezcla indefinida de grupos de células con características hepatoides en trabéculas gruesas de más de dos hepatocitos y cuboidales con formaciones glandulares y secreción en su luz; se observaron mitosis atípicas y desmoplasia, con focos de necrosis y áreas pseudonodulares.

Se realizó tinción con Tricrómico de Masson y PAS, las cuales mostraron fibrosis con nódulos completos de

hepatocitos así como glucógeno y secreción positiva para PAS; tinción de PAS con diastasa con secreción glandular positiva para contenido de luces pseudoglandulares.

La interpretación histológica preliminar fue: Carcinoma bien diferenciado, con 5% de necrosis, 10% de esteatosis macrovesicular, 5% de esteatosis microvesicular y cirrosis. De manera complementaria se realizaron estudios inmunohistoquímicos para detección de citoqueratina 19, citoqueratina 7, antígeno carcinoembrionario y Heppar1, resultando positivo a los 4 marcadores tumorales mencionados. Ya con el estudio inmunohistoquímico llegamos a la conclusión que se trató de un tumor hepático con inmunofenotipo concordante con tumor mixto (Hepatocarcinoma y Carcinoma de Conductos Biliares).

## DISCUSIÓN

El uso de los marcadores tumorales en la fase de diagnóstico es mayor que en el caso de la detección precoz del cáncer. Vale la pena empezar por aclarar que, con escasas excepciones, el aumento de un determinado marcador tumoral no es suficiente para establecer un diagnóstico definitivo; el diagnóstico se deberá basar en todos los casos en los métodos convencionales, esto es en la histología o la citología, de acuerdo con el tipo de neoplasia.

En la actualidad, las estadísticas clasifican al Hepatocolangiocarcinoma (HCC) combinado como el principal responsable de la mortalidad en personas

con Cirrosis Hepática compensada, la quinta a sexta neoplasia más frecuente (500 000 a 700 000 casos nuevos por año), con tasas de supervivencia juzgadas como muy bajas (entre 3 a 5% anual), y por esta última razón es la tercera causa de mortalidad por cáncer en el planeta.

Adicionalmente, el carcinoma hepatocelular está asociado a infecciones, como las hepatitis C y B. La incidencia anual de carcinoma hepatocelular en los portadores del virus de la hepatitis B (VHB) es anualmente de 0,5 a 1 % en los que no presentan cirrosis hepática y de 2,5 % en los que sí padecen la cirrosis. En cambio el HCC es una forma poco usual de carcinoma hepático que muestra diferenciación tanto hepatocelular como de epitelio biliar. La frecuencia informada de HCC es de 2.5% a 14.2% de los tumores primarios del hígado en series de autopsias. La histogénesis de esta neoplasia es poco clara, pero algunos investigadores han sugerido que el HCC se origina de células de tipo intermedio o de células progenitoras con diferenciación dual.

A pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico por imagen, la detección precoz de estas lesiones continúa siendo difícil. Debido a que el tratamiento de la enfermedad cuando se encuentra evolucionada es meramente paliativo; la reducción de la mortalidad ha de enfocarse hacia la identificación de los pacientes que presenten factores de riesgo y hacia la detección precoz de estas neoplasias, con el fin de obtener las mayores tasas de resecabilidad posibles.

El Antígeno Carcinoembrionario (CEA) es una glucoproteína oncofetal empleada como Marcador Tumoral en sospecha de un tumor del tracto gastrointestinal. Desafortunadamente, el aumento de la concentración de CEA en plasma (>5 ug/mL) raramente se produce en estadios iniciales del tumor, por lo que suele emplearse para determinar el pronóstico y evaluar la respuesta al tratamiento. Sus principales inconvenientes son la liberación de CEA a la sangre en enfermedades inflamatorias como hepatitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o pancreatitis; y que en el 15% de los tumores del intestino grueso no hay incremento de CEA (figura 1).

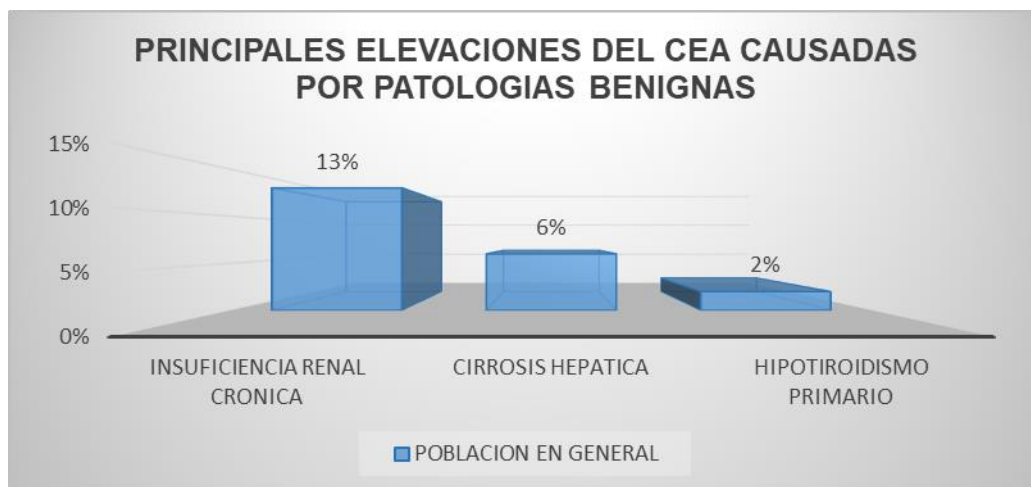


Figura 1. Patologías no neoplásicas en las que pueden presentarse elevaciones del antígeno carcinoembrionario

El análisis de la concentración del CEA no es una prueba valiosa para la detección selectiva del cáncer debido a que arroja un gran número de resultados falsos positivos y falsos negativos. La puesta a prueba postoperatoria del CEA se debe restringir a los pacientes que serían aptos para someterlos a la resección de metástasis en el hígado o el pulmón.

La Asociación Americana de Oncología Clínica recomienda la determinación del CEA antes de la intervención quirúrgica y cada 2 o 3 meses en el seguimiento de una intervención con intención radical. Otros tumores que elevan este marcador son los melanomas, linfomas, cáncer de mama, pulmón, páncreas, estómago, cérvix, vejiga, riñón, tiroides, hígado y ovario; su aclaramiento se realiza por vía hepática, por lo cual suele estar aumentado en casos de metástasis en este órgano.

El CEA posee una sensibilidad de un 80% y una especificidad de 70%. La determinación del CEA ha demostrado ser más sensible para el diagnóstico de enfermedad hepática y poco sensible para el compromiso pulmonar. Es excepcional encontrar cifras superiores a 20 ng/ml en pacientes no portadores de una afección maligna. Valores superiores a 10 ng/ml suelen indicar habitualmente que la neoplasia ha producido metástasis, lo que supone evidentemente un signo de mal pronóstico y de poco éxito respecto a la posibilidad de resección quirúrgica total. En este sentido, los pacientes portadores de un proceso maligno y valores altos de CEA padecen metástasis, sobre todo en hígado. Se ha demostrado que el ACE no tiene valor como método de tamizaje, ya que su sensibilidad es baja en estadios tempranos (menor al 25%) y por lo tanto no se recomienda para escrutinio.

El carcinoma hepatocelular, conocido también como hepatocarcinoma, es un tumor maligno de origen epitelial, derivado de las células del parénquima hepático. Más del 80% de los casos con hepatocarcinoma tienen lugar en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y cirrosis hepática. Entre las principales causas de cirrosis hepática en pacientes con carcinoma hepatocelular encontramos los virus de la Hepatitis B y C así como la enfermedad hepática alcohólica. Algunos estudios prospectivos han reportado que una vez que se desarrolla la cirrosis hepática, la incidencia del carcinoma hepatocelular es de aproximadamente 2 a 8% anual.

Los Colangiocarcinomas son tumores malignos originados en el epitelio de los conductos biliares intra o extrahepáticos, poco frecuentes, que por su localización anatómica plantean importantes dificultades técnicas en la resección quirúrgica. La supervivencia a largo plazo sólo se consigue en los casos resecaos, por lo que es importante la identificación de los pacientes que presentan factores de riesgo, así como el diagnóstico precoz y la valoración de la resecabilidad por un cirujano experimentado en cirugía hepatobiliar. Representa menos del 2% de todos los tumores malignos de diagnóstico reciente. La incidencia en Estados Unidos de Norteamérica es baja, de 1.0/100.000 por año. Se presenta especialmente después de la sexta década de la vida y es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres, en una proporción. Entre las lesiones malignas del epitelio biliar se incluyen las neoplasias de los conductos biliares intrahepáticos, extrahepáticos, de la vesícula biliar y de la ampolla de Váter. Estos tipos de neoplasia son diferentes desde el punto de vista clínico y

epidemiológico y, por tanto, deben ser considerados de forma separada.

La inmunohistoquímica se ha utilizado para facilitar el diagnóstico diferencial entre la combinación entre el Hepatocarcinoma y el colangiocarcinoma, entre los cuales se utilizan múltiples anticuerpos con diferentes sensibilidades y especificidades para hepatocarcinomas,

colangiocarcinomas y metástasis de adenocarcinomas. Ante la detección de un valor elevado de cualquier marcador, es necesario discriminar si dicha elevación es debida o no a la presencia de un tumor. Las hepatopatías crónicas y la insuficiencia renal son las dos principales causas de falsos incrementos (en general moderados) de los marcadores tumorales (tabla 1).

MARCADOR TUMORAL	VALOR NORMAL	SENSIBILIDAD	TUMOR PRIMARIO	OTRAS NEOPLASIA
<b>Antígeno carcino embrionario</b>	< 2,5 ng/ml (no fumador) < 5 ng/ml (fumador)	Elevado < 25 % de cáncer de colon en estadios tempranos y en el 75 % en estadios avanzados	Cáncer de Colon	Mama, pulmón, estómago, páncreas, cabeza y cuello, hígado, linfoma, melanoma, medular de tiroides
<b>Alfa feto proteína</b>	< 5,4 ng/ml	Elevado 80 % carcinomas hepatocelulares y 85 % tumores de células germinales no seminomatosos	Carcinoma hepatocelular, tumores de células germinales no seminomatosos	Estómago, biliar, páncreas
<b>CA 19.9</b>	< 37 U/ml	Elevado 80-90 % cáncer de páncreas, 60-70 % cáncer biliar	Cáncer de páncreas, cáncer de tracto biliar	Colon, esófago e hígado

Tabla 1. Principales marcadores tumorales utilizados en la detección del hepatocolangiocarcinoma

## REFERENCIAS

1. Avilés A, Luévano A, Herrera R. Hepatocolangiocarcinoma combinado. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Mex. 2006; 71:483--6.
2. Edmondson HA, Steiner P. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 8,900 necropsies. Cancer. 1954; 7: 462-503.
3. Gómez-Mateo M, Rodrigo B, Cabezas-Macián M. Hepatocolangiocarcinoma combinado. Claves para su diagnóstico anatomopatológico. Rev Esp Patol. 2013; 46: 73---8.

4. Hatano H, Kobayashi S, Nagano H. A case of successful multimodal treatment for combined hepatocellular and cholangiocarcinoma with portal venous tumor thrombus. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009; 36: 2374-6.
5. Ikeda H, Harada K, Sato Y. Clinicopathologic significance of combined hepatocellularcholangiocarcinoma with stem cell subtype components with reference to the expression of putative stem cell markers. *Am J Clin Pathol*. 2013; 140:329-40.
6. Paradis V. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res*. 2013; 190: 21-32.
7. Tejeda AA, Cabrera MP, Martínez MS. Hepatocholangiocarcinoma in young patient with a giant liver tumour. *Cirugía y Cirujanos*, 2017; 85(3): 250-253.
8. Willekens I, Hoorens A, Geers C. Combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma presenting with radiological characteristics of focal nodular hyperplasia. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 3940-3.
9. Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol*.2003; 33: 283---7.
10. Zhou Y-M, Zhang X-F, Wu L-P. Risk factors for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 12615---20.

