

## CASO CLÍNICO

# Hepato-colangiocarcinoma combinado. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Dr. Alejandro Avilés Salas,\* Dr. Arturo Luévano González,\* Dr. Roberto Herrera Goepfert\*

\*Departamento de Patología. Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Alejandro Avilés Salas. Departamento de Patología. Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan. C.P. 1400, México, D.F. Correo electrónico: alejandroaviles2001@yahoo.com

Recibido para publicación: 13 de septiembre de 2006.

Aceptado para publicación: 30 de septiembre de 2006.

**RESUMEN.** Más de 80% de los carcinomas primarios de hígado son hepatocarcinomas. El segundo tumor primario más frecuente es el colangiocarcinoma, que representa aproximadamente 15% de los carcinomas de hígado. Un tumor menos frecuente es el hepato-colangiocarcinoma combinado (HCC), tumor primario de hígado que muestra diferenciación tanto hepatocelular como de conductos biliares y que representa menos de 5% de los carcinomas hepáticos. La histogénesis del HCC es poco clara. La diferenciación potencial del hepatocito y del epitelio biliar está estrechamente relacionada con el origen embriológico común y con varios estadios de diferenciación celular. Algunos investigadores sugieren que el HCC se origina de células de tipo intermedio o células progenitoras con capacidad dual. Se informa un caso de HCC en una mujer de 58 años de edad. Se presenta la revisión de la literatura enfocada en los aspectos clinicopatológicos.

**Palabras clave:** hepatocarcinoma-colangiocarcinoma combinado, características clínico-patológicas, inmunohistoquímica.

**SUMMARY.** More than 80% of primary liver cancers are hepatocellular carcinoma. The second most frequent primary tumors of the liver are cholangiocarcinomas, accounting for about 15% of primary liver cancers. Less frequent tumor types is the combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (CHC), a rare primary liver tumor showing both hepatocellular and bile duct differentiation, and mostly represent less than 5% of primary liver cancer. The histogenesis of CHC has been unclear. Differentiation potential of hepatocyte and biliar epithelium is closely related to the common embryonic origin and various states of cellular differentiation. Some investigators suggested that CHC originated from intermediate type cells or progenitor cells with dual potential. A rare case of CHC in a 58-year-old female patient is presented. A critical review of the literature discussing clinicopathologic features is also presented.

**Key words:** Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, clinicopathologic features, immunohistochemistry.

## INTRODUCCIÓN

El hepato-colangiocarcinoma combinado (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. Sin embargo, representan menos de 5% de los carcinomas primarios de hígado.<sup>1-3</sup> 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.<sup>4</sup>

## INFORME DEL CASO

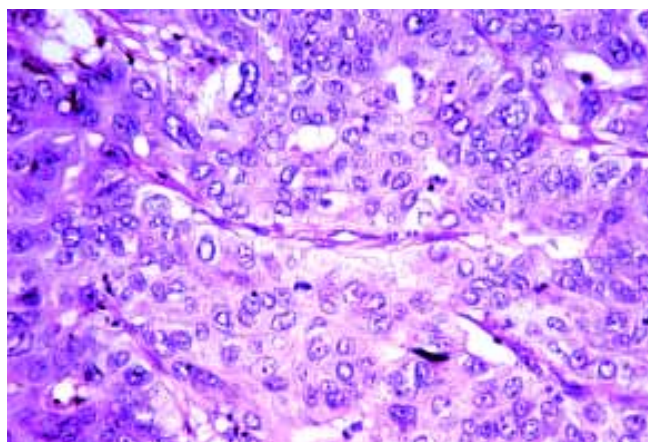
Mujer de 58 años de edad quien refirió náusea, vómito, dolor abdominal y pérdida de peso de 9 kg de dos meses de evolución. Acudió al Instituto Nacional de Cancerología, donde se le realizaron diversos estudios; los resultados relevantes de laboratorio fueron: alfa-feto-proteína: 136 ng/mL (0-8.5 ng/mL), FA 372 UI/L (33-121 UI/L) y gamma glutamil transpeptidasa 58 UI/L (0-56 UI/L). El panel viral de hepatitis crónica resultó negativo así como el antecedente de alcoholismo y toxicomanías. Desde el punto de vista clínico y de laboratorio se descartó la existencia de cirrosis hepática. La to-

mografía axial computada mostró a nivel hepático una lesión heterogénea de contornos lobulados e irregulares de aproximadamente 5 cm de diámetro, localizada en el lóbulo hepático izquierdo (*Figura 1*). Se practicó biopsia de la lesión con informe histopatológico de hepatocarcinoma; se realizó hepatectomía izquierda que midió 15.5 x 11 x 7 cm, encontrándose en la superficie de corte tumor de bordes mal definidos, de consistencia dura que midió 10 x 8 x 5 cm, cercano al lecho quirúrgico. El estudio histológico reveló una neoplasia maligna moderadamente diferenciada, con componentes de hepatocarcinoma (HC) y colangiocarcinoma (CC). El componente de HC estaba constituido por células poligonales con citoplasma eosinófilo abundante; dispuestas en trabéculas (*Figura 2*). El componente de CC consistía en estructuras glandulares rodeadas por estroma desmoplásico (*Figura 3*). En estas áreas, las células tenían citoplasma claro, núcleo grande, nucléolo aparente, con atipia y pleomorfismo marcados. No se observó invasión vascular o linfática. La tinción de azul alciano para mucinas ácidas fue positiva en las células de este componente (*Figura 4*). El parénquima hepático no neoplásico sin datos histológicos de cirrosis.

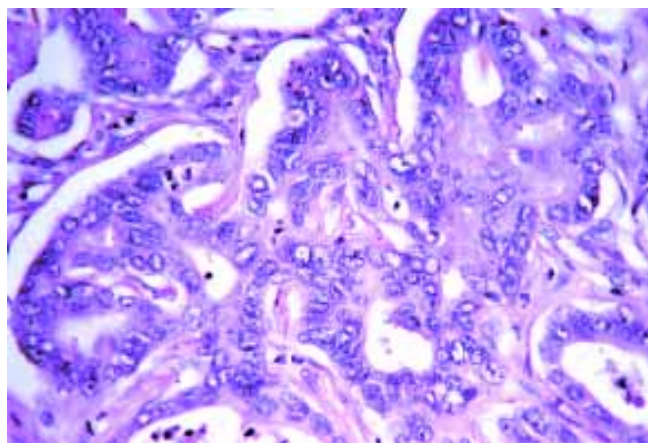
Se realizó estudio de inmunohistoquímica con el método estándar estreptavidina-biotina-peroxidasa, con los anticuerpos monoclonales contra: citoqueratina 7 (CK 7), citoqueratina 8 (CK 8), citoqueratina 19 (CK 19), citoqueratina 20 (CK 20), antígeno carcinoembrionario (ACE) y  $\alpha$ -fetoproteína. La neoplasia tuvo una expresión bifenotípica. El componente de HC fue positivo para CK 8 y  $\alpha$ -fetoproteína; por otra parte, el componente de CC fue intensamente positivo para CK 19 y CK 7 (*Figura*



**Figura 1.** La tomografía axial computarizada mostró en el hígado un tumor heterogéneo de contornos lobulados e irregulares, de aproximadamente 5 cm de diámetro, localizada en el lóbulo hepático izquierdo.



**Figura 2.** Componente de HC. El tumor muestra patrón de crecimiento predominantemente sólido. Las células tienen abundante citoplasma eosinófilo, núcleo grande central y nucléolo aparente.



**Figura 3.** Componente de CC. Formaciones glandulares bien diferenciadas, revestidas por células columnares con atipia y pleomorfismo, inmersas en un estroma desmoplásico.

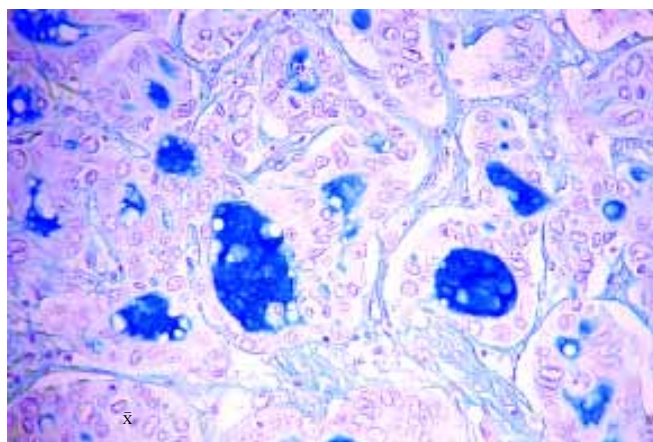
ras 5 y 6). Lo anterior corroboró el diagnóstico de HCC tipo C de acuerdo a la clasificación de Allen.

La evolución postoperatoria fue satisfactoria, no presentando complicaciones. Actualmente, a un año de seguimiento, la paciente está viva y sin datos de actividad tumoral.

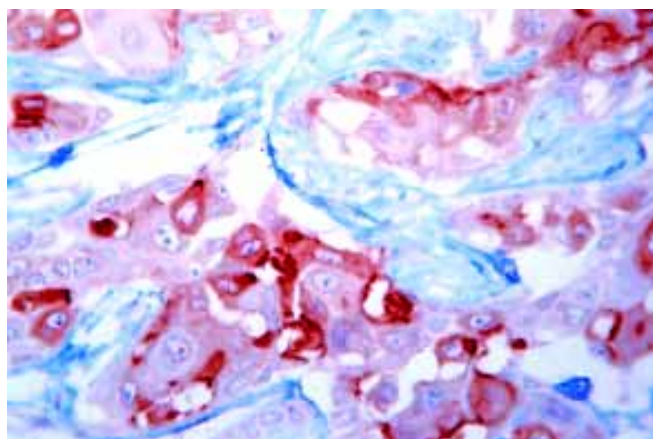
## DISCUSIÓN

Los carcinomas primarios de hígado tradicionalmente han sido clasificados como HC y CC; sin embargo, existen pocos casos informados de HCC.<sup>5</sup> En el estudio publicado por Koh y col., la proporción de HCC fue de 6.5% de 369 pacientes en quienes se practicó una resección quirúrgica por un carcinoma primario de hígado.<sup>6</sup>





**Figura 4.** La tinción de azul alciano resulta negativa en el área hepatocelular y corrobora la producción de moco por parte del componente colangiocelular.



**Figura 5.** Las células neoplásicas dentro del componente de HC muestran expresión focal de  $\alpha$ -fetoproteína (inmunohistoquímica).

La histogénesis del HCC ha sido punto de discusión y confusión dada la histología compleja y divergente vista en un solo tumor. Allen y Lisa clasificaron al HCC en:

1. Dobles carcinomas, donde ambos componentes se originan de diferentes sitios.
2. Tipo mixto, en el cual los dos componentes muestran una íntima asociación atribuible al origen del mismo sitio.
3. Tipo combinado, en el cual ambos componentes están totalmente integrados y existe continuidad.<sup>7</sup>

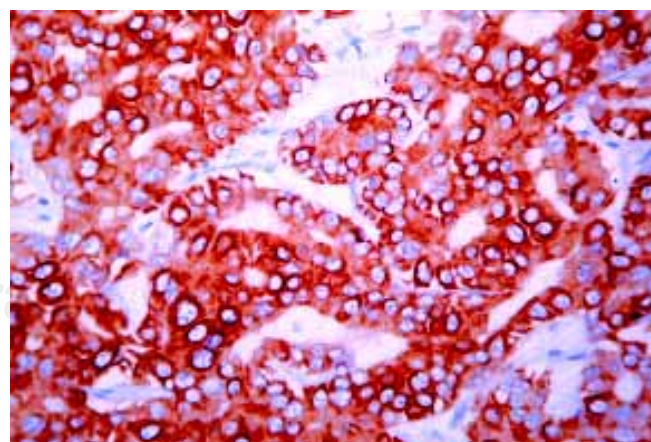
Por otro lado, Goodman y col. clasificaron desde el punto de vista patológico al HCC en tres formas: en el tipo I o “tumor de colisión”, las áreas de HC y CC colindan y no existe transición histológica. En el tipo II o “tumor de transición” existen elementos característicos

de HC y CC, así como áreas de diferenciación intermedia. El tipo III o “tumor fibrolamelar” semeja la variante fibrolamelar del HC, pero tiene pseudoglandulas con producción de moco.<sup>8</sup> Con base en patrones de pérdida alélica, Fujii y col. clasificaron el HCC en tres formas principales:

1. Tumor de colisión, en el que dos clonas neoplásicas independientes se desarrollan en proximidad.
2. Tumor monoclonal en el que todas las áreas comparten exactamente las mismas alteraciones genéticas y, por lo tanto, la diversidad histológica representa el potencial fenotípico.
3. Un proceso monoclonal en el cual, la heterogeneidad genética en el proceso neoplásico afecta el fenotipo histológico y la lesión está compuesta de mosaicos de subclonas estrechamente relacionadas.

Embriológicamente, tanto los hepatocitos como los conductos biliares tienen un origen común en el intestino primitivo. Durante el proceso temprano de la carcinogénesis, diversos mecanismos epigenéticos tales como metilación del ADN, acetilación de histonas, efecto de citocinas e interacción célula-célula, pueden operar en la diferenciación bidireccional observada en el HCC.<sup>4</sup> Dado que la progresión y bifurcación genética conducen a mosaicos de subclonas neoplásicas, es razonable asumir que dicha heterogeneidad es responsable de las características histológicas divergentes del HCC.

El estudio de inmunohistoquímica es útil para distinguir los componentes de HCC, mediante el uso de anticuerpos específicos. Los hepatocitos expresan Hep Par1, CK8 y CK18; por otra parte, el epitelio de los conductillos biliares expresa CK7 y CK19, así como



**Figura 6.** Las áreas glandulares con intensa reacción citoplásmica de CK19; marcador de diferenciación de epitelio biliar (inmunohistoquímica).

CK8 y CK18; un patrón de expresión que se mantiene durante el proceso de transformación neoplásica. Estudios recientes han demostrado que las células progenitoras hepáticas tienen una expresión fenotípica dual, y se diferencian tanto con hepatocitos como con células de epitelio biliar.<sup>9</sup>

La edad de presentación del HCC es entre la quinta y sexta décadas de la vida, con una mediana de 55 años. La prevalencia de serología positiva para el virus de la hepatitis B en pacientes con HHC es 54.2%, comparada con 74.8% de pacientes con HC.<sup>6</sup> Los signos y síntomas sugieren un tumor hepático en la mayoría de los casos, incluyendo dolor en cuadrante superior derecho, hepatomegalia, pérdida de peso y fiebre. La duración de los síntomas va desde los diez días hasta los seis meses, con una mediana de un mes.<sup>8</sup> El caso informado en el presente trabajo muestra características clínicas similares a las descritas en la literatura como la edad (58 años), incremento en los niveles de  $\alpha$ -fetoproteína, serología negativa para hepatitis y ausencia de cirrosis.

Yano y col. publicaron un estudio clínico-patológico de 26 pacientes con HCC resecados quirúrgicamente. En términos de género, perfil viral para hepatitis y niveles séricos de  $\alpha$ -fetoproteína, dichos pacientes mostraron una mayor similitud con pacientes con HC. Desde el punto de vista patológico, los pacientes con HCC tuvieron tumores más avanzados, fueron significativamente más invasivos a la vena porta y mostraron un comportamiento intermedio en lo que se refiere a la invasión de los conductos biliares y metástasis a ganglios regionales. La supervivencia global a tres, cinco y diez años fue 34.6%, 23.1%, 11.5% para pacientes con HCC; 86.7%, 66.2%, 46.8% para pacientes con HC; y 68.5%, 32.3%, 23.9% para pacientes con CC. La mediana de tiempo de supervivencia informada fue 1.8 años para HCC, 4.6 años para HC y 1.9 años para CC.<sup>10</sup> Recientemente Tang y col. informaron una serie de 13 casos de HCC cuyas características clínico-patológicas son similares al HC; sin embargo el patrón de recurrencia es más parecido al CC.<sup>11</sup> Nakamura y col., en una serie de seis pacientes, informaron una media de supervivencia de 48 meses después de la cirugía;<sup>12</sup> sin embargo, otros autores han señalado un pronóstico menos favorable.<sup>10,13</sup> Dado que el HCC frecuentemente tiene metástasis en ganglios linfáticos, puede ser necesaria la linfadenectomía regional, a pesar de que su efectividad es controversial, dado que en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, incrementa el riesgo de complicaciones, que incluyen infecciones, sangrado, ascitis e insuficiencia hepática.<sup>9,14</sup>

En conclusión, el HCC representa una neoplasia con características clínicas y patológicas intermedias entre el HC y el CC, originada en la mayoría de los casos de una clona que muestra diversidad fenotípica bidireccional. El pronóstico del HCC es semejante o discretamente peor que el CC. La resección quirúrgica completa es actualmente el único tratamiento efectivo; sin embargo, el significado clínico y el comportamiento biológico de este tumor deberá ser caracterizado en el futuro mediante estudios más extensos.

## REFERENCIAS

1. Taguchi J, Nakashima O, Tanaka M. A clinicopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 758-64.
2. Ng IO, Shek TW, Nicholls J. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: A clinicopathological study. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 34-40.
3. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: Demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 2002; 94: 2040-6.
4. Fujii H, Zhu X, Matsumoto T, Inagaki M, Tokusashi Y, Miyokawa N, Fukusato T, Uekusa T, Takagaki T, Kadowaki N, Shirai T. Genetic classification of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2000; 31: 1011-7.
5. Kim H, Park C, Han KH, Choi J, Kim YB, Kim JK, Park YN. Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. *J Hepatol* 2004; 40: 298-304.
6. Koh KC, Lee H, Choi MS, Lee JH, Paik SW, Yoo BC, Rhee JC, Cho JW, Park CK, Kim HJ. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2005; 189: 120-5.
7. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 1949; 25: 647-55.
8. Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhenn IA, Rabin L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Cancer* 1985; 55: 124-35.
9. Tanaka S, Hirohashi K, Uenishi T, Yamamoto T, Hamba H, Kubo S, Tanaka H, Shuto T, Ogawa M, Kinoshita H. A mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: Dual expression of biliary-type cytokeratin and hepatocyte specific marker. *Hepato-Gastroenterol* 2004; 51: 839-41.
10. Yano Y, Yamamoto J, Sakamoto Y, Yamasaki S, Shimada K, Ojima H, Sakamoto M, Takayama T, Makuuchi M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 283-7.
11. Tang DT, Nagano HN, Nakamura M, Wada H, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Umeshita K, Dono K, Monden M. Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: A comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 987-98.
12. Nakamura S, Suzuki S, Sakaguchi T, Serizawa A, Konno H, Baba S, Muro H. Surgical treatment of patients with mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1671-6.
13. Tickoo SK, Zee SY, Obiekwe S, Xiao H, Koea J, Robiou C, Blumgart LH, Jarnagin W, Ladanyi M, Klimstra DS. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histopathologic, immunohistochemical, and *in situ* hybridization study. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 989-97.
14. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, Klimstra D. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. Demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer* 2002; 94: 2040-6.