

Colangiohepatocarcinoma como segundo tumor primario

Cholangiohepatocarcinoma as a second primary tumor

Lucien G. Bory Porras ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6469-031X>

Deisy Martínez García ¹ <https://orcid.org/0000-0003-0323-7292>

Maidelys Ortega Rodríguez ¹ <https://orcid.org/0000-0002-4060-6002>

Yarilis Fábregas Valle ¹ <https://orcid.org/0000-0002-9599-2772>

Roberto Y Ortiz Benet ¹ <https://orcid.org/0000-0002-5899-8753>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente “Abel Santamaría Cuadrado”. Pinar del Río, Cuba.

*Autor para la correspondencia: lucienbory@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El colangiohepatocarcinoma (CHCA) es considerado como una entidad independiente y rara; son tumores mixtos que comparten rasgos de carcinoma hepatocelular (CHC) y colangiocarcinomas (CCA). El CHC es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en el mundo; típicamente surge en el seno de una zona de inflamación crónica hepática y fibrosis. Los CCA suponen un grupo de neoplasias que se originan en cualquier localización a lo largo del árbol biliar.

Objetivo: Presentar el caso clínico de un Colangiohepatocarcinoma como segundo tumor primario en un paciente tratado en el servicio de Oncología del III Congreso.

Caso clínico: Paciente masculino, de raza blanca, de 68 años el cual en 2006 presentó diagnóstico de carcinoma epidermoide de laringe para lo que se le propuso tratamiento con radioterapia con intención curativa. En la actualidad, al interrogatorio médico, por ultrasonido abdominal de rutina se constata una lesión hepática que resultó ser un colangiohepatocarcinoma. El paciente recibió cirugía y posterior tratamiento sistémico.

Conclusiones: Este reporte de caso aporta información acerca de esta neoplasia, teniendo en cuenta que existen pocos casos documentados y estudiados en nuestro país. Se señala la importancia de la cirugía y tratamiento sistémico posterior como principales armas terapéuticas en este caso.

Palabras clave: Colangiohepatocarcinoma; hepatocarcinoma; colangiocarcinoma; carcinoma hepatocelular; hígado; cirugía; quimioterapia

ABSTRACT

Fundament: Cholangiohepatocarcinoma is considered as an independent entity, they are rare mixed tumors that share characteristics with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinomas Hepatocellular carcinoma is the fourth cause of mortality for cancer around the world; typically it arises at a zone of hepatic chronic inflammation and fibrosis. Cholangiocarcinomas are a group of neoplasms that appear on any part of biliary tract.

Objective: To introduce a clinical case of a Cholangiohepatocarcinoma as a second primary tumor in a patient treated in Oncology Service of III Congreso.

Clinical case: A 68-year-old, male, white patient, who had the diagnosis of epidermoid carcinoma of the larynx on 2006, was treated with Radiotherapy with curative intention. At the present, on medical interview, by a routinely abdominal ultrasound is identified a hepatic tumor that was diagnosed as a cholangiohepatocarcinoma. The patient received surgery and systemic treatment later.

Conclusions: This case record provides information about this neoplasm, because there are few documented and studied cases on our country. Surgery and Later Systemic Treatment are extremely important as therapeutic weapons in this case.

Keywords: Cholangiohepatocarcinoma; hepatocarcinoma; cholangiocarcinoma; hepatocellular carcinoma; liver; surgery; chemotherapy.

Recibido: 23/11/2023

Aprobado: 15/12/2023

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en el mundo y actualmente es la quinta causa de muerte en el sexo masculino y la novena en el sexo femenino en los Estados Unidos.⁽¹⁾ El CHC típicamente surge en el seno de una zona de inflamación crónica hepática y fibrosis. Su pronóstico es pobre y la supervivencia a los 5 años de pacientes no tratados es de solamente un 12 %. Las mejores oportunidades para una larga supervivencia son la resección quirúrgica, trasplante o ablación del tumor.⁽²⁾ En las últimas décadas se ha visto un aumento en incidencia en países desarrollados secundario a un incremento en

incidencia del virus de la hepatitis C y la esteatohepatitis no alcohólica. Los pacientes son usualmente asintomáticos hasta la última etapa de la enfermedad.⁽²⁾

Los colangiocarcinomas (CCA) suponen un grupo de neoplasias que se originan en cualquier localización a lo largo del árbol biliar, con una gran heterogeneidad intertumoral e intratumoral. Son muchos los factores de riesgo conocidos, todas aquellas enfermedades que asocian inflamación crónica de la vía biliar, así como las infecciones por los virus de la hepatitis, la cirrosis per se de cualquier etiología y algunos tóxicos.⁽⁴⁾ Según su distribución anatómica se puede clasificar como intrahepático o extrahepático. El CCA se asocia con un mal pronóstico y es la resección quirúrgica la que ofrece la mejor posibilidad de curación.⁽⁵⁾ Los CCA son tumores raros, ya que solo representan el 2 % de todos los cánceres, su prevalencia tiene una gran variación geográfica, con sus índices más altos en Asia y los más bajos en Australia.

Considerados como tumores hepatocarcinoma–colangiocarcinoma mixtos son un tipo raro de malignidad del hígado compartiendo rasgos de CCA y CHC y presentando un curso de la enfermedad agresivo y un peor pronóstico. Los resultados quirúrgicos aún no son claros.⁽⁶⁾

El objetivo de este artículo es presentar un caso de colangiohepatocarcinoma como segundo tumor primario en un paciente tratado en el servicio de Oncología Médica del III Congreso.

Presentación del caso

Motivo de consulta: dolor abdominal y trastornos dispépticos.

Historia de la enfermedad actual: Paciente masculino, de raza blanca, de 68 años con antecedentes patológicos personales de salud aparente. El mismo fue inscrito en nuestro centro el 17/4/2006, 3 meses antes de esa fecha comenzó con disfonía siendo valorado por el servicio de otorrinolaringología. Se le realizó examen completo de las vías aerodigestiva superior (VADS) evidenciándose lesión a nivel de cuerda vocal derecha por lo que se toma muestra de la misma para biopsia que informa carcinoma epidermoide de laringe. Posteriormente fue valorado por el grupo multidisciplinario de Cabeza y Cuello estadificándose como T1N0MO de Laringe Glótica y se propone tratamiento con RTP con intención curativa: Dosis Total 70Gy. Hasta la fecha en seguimiento periódico y controlado de su enfermedad oncológica.

Refiere en el interrogatorio médico dolor abdominal y trastornos dispépticos de 2 meses de evolución, se le realiza ecografía abdominal donde se constata una lesión nodular heterogénea de contornos lobulados e irregulares de aproximadamente 42 x 32 mm de diámetro localizada a nivel del lóbulo hepático derecho.

Estudios realizados

Estudios de Laboratorio:

Alfafetoproteína: 100 ng/ml, FA 90UI/L, CA19, 9 21ng/ml

- *Panel Viral de Hepatitis Crónica:* Antígenos de superficie para virus de la Hepatitis B y anticuerpos de Hepatitis C: negativos.
- *Estudio función Hepática:* Normal.
- *Ecografía:* Hígado de tamaño normal con lesión nodular localizada hacia lóbulo hepático derecho que mide 42x36 mm, de contornos irregulares, sin dilatación de las vías biliares intrahepáticas, colédoco de 7 mm, no esplenomegalia.

- *Tomografía axial computarizada de Cráneo, Cuello y Tórax:* Sin alteraciones.
- *ANGIOTAC:* Hígado de tamaño normal, con pequeña imagen hipodensa de contornos irregulares hacia el segmento VI, que tras la administración del contraste muestra un realce marcado hasta de 106 UH en fase arterial esta lesión mide 40 x 3,5 cm, en corte axial, no se observa dilatación de vías biliares intrahepáticas ni extrahepáticas, resto del parénquima hepático sin alteraciones. (Fig. 1

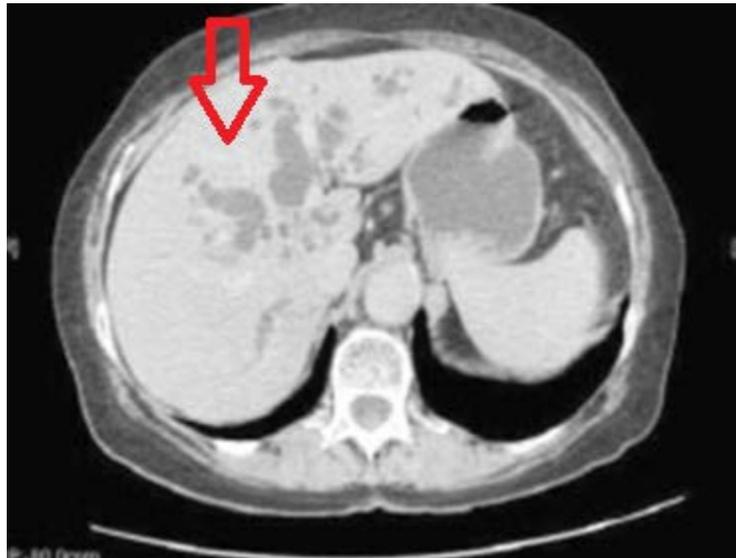


Fig. 1- ANGIOTAC pre quirúrgica.

- *Video laparoscopia con toma de biopsia:* sin alteraciones en órganos de la cavidad abdominal, lesión tumoral a nivel del lóbulo hepático derecho segmento VI de aproximadamente de 4-5 cm. Sin alteraciones en órganos de la cavidad abdominal.
- *Estudios anatomopatológicos:*
Biopsia: Adenocarcinoma bien diferenciado (Adenoma like con patrón arquitectural mixto (acinar pseudoglandular y cirrótico).

Se realizó Hepatectomía Derecha con linfadenectomía), sin evidencia de enfermedad extrahepática en órganos de cavidad abdominal y peritoneo, no se reportaron complicaciones.

Biopsia: B20-1651 Colangiocarcinoma moderadamente diferenciado/Hepatocarcinoma bien diferenciado con patrón glandular (Neoplasia maligna combinada). Invasión vascular tumoral sanguínea que respeta la cápsula del hígado, con áreas focales de necrosis, presencia de dos áreas tumorales la mayor de 2,5 cm x 2,3 cm y la menor de 1,9 cm x 1,4 cm, todo esto en el contexto de una lesión hepática inflamatoria crónica esclerosante compatible con una hepatitis crónica viral, vesícula biliar sin infiltración tumoral, ganglios del hilio hepático y peri pancreáticos examinados donde se encuentran 19 formaciones ganglionares no metastásicas.

Diagnóstico por Inmunohistoquímica (IHQ):

- 19B9182: Tumor con morfología Mixta con áreas identificables como HCC tanto morfológica como inmunofenotípicamente entremezcladas con áreas de patrón de adenocarcinoma esclerosante moderadamente diferenciado consistentemente con colangiocarcinoma.

Inmunohistoquímica (IHQ):

- Ck20 – positivo.
- Ck7- positivo.
- CEA monoclonal - negativo.
- Glypicano-3 positivo.

Posteriormente se decide tratamiento con quimioterapia sistémica: Esquema empleado GEMOX recibió 6 ciclos de quimioterapia. Toxicidad hematológica grado I.

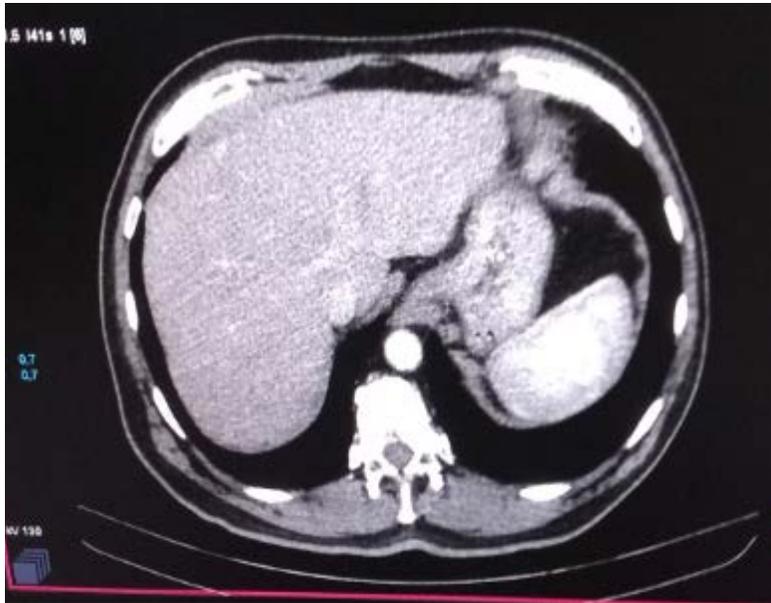


Fig. 2- ANGIOTAC postquirúrgica.

Se indicó realizar ANGIOTAC: Transmisión de contraste, no se visualiza realce de ninguna de las áreas exploradas, no realce hepático focal. (Fig. 2).

Marcador tumoral (CA 19-9): 12.60 U/ml.

Paciente se encuentra en seguimiento última consulta septiembre 2023, con un control de su enfermedad oncológica confirmado por estudios de imágenes, así como por parámetros de laboratorio.

Discusión

El hepatocarcinoma/colangiocarcinoma (HCC/CC combinado) es una forma rara de carcinoma primario de hígado compuesto por células de características histopatológicas tanto de colangiocarcinoma(CC) como de hepatocarcinoma (HCC) es uno de los tipos histológicos más raros que existen. Su histogénesis no está clara, pero probablemente se origine de células de tipo intermedio o células

de tipo dual sin tener relación con la presencia de cirrosis hepática, lo que lo diferencia del hepatocarcinoma.⁽²⁾ Según la OMS, se definen como un tumor en el que coexisten componente de HCC y CC en el mismo tumor y en el mismo hígado fue descrito por primera vez por Allen y Lisa en 1949.⁽¹⁾ Supone solo entre 0,4 y 14,2 % de los carcinomas hepáticos primarios, aunque su incidencia varía mucho entre regiones. La mayoría de las series estudiadas provienen de Asia.⁽³⁾

Su etiología, características clínicas, factores pronósticos y tratamiento óptimo no están bien definidos porque los diferentes estudios presentan series pequeñas con resultados discrepantes.

Existen diferentes factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de este carcinoma como la infección del virus de la hepatitis B, el consumo excesivo de alcohol, historia familiar de cáncer hepático y diabetes mellitus, sin tener relación con la infección del virus de la hepatitis C.⁽⁵⁾

La presentación clínica suele ser igual a las de hepatocarcinomas en la que es necesario un diagnóstico diferencial con otros tumores que asientan sobre el tejido hepático sano o con enfermedades hepáticas benignas como la hiperplasia nodular focal.⁽⁶⁾ El diagnóstico definitivo se define por la demostración histológica de una diferenciación dual hepatocelular y colangiolar, la cual puede ser de 3 tipos: Doble cuando existe presencia de hepatocarcinoma y colangiocarcinoma en el mismo hígado pero separados; combinada cuando ambos carcinomas se encuentran contiguos y confluyen al crecer; o mixta cuando se encuentran presentes en una misma masa tumoral entremezclada.^(3,7)

El grado histológico de malignidad se divide utilizando una escala del I al IV de acuerdo al incremento de las irregularidades nucleares del hiperromatismo y de la relación núcleo citoplasma.⁽⁴⁾ En nuestro caso se clasificaría como un tipo clásico de OMS (áreas de hepatocarcinoma y colangiocarcinomas típicas).⁽⁸⁾ El estudio inmunofenotípico puede aclarar dudas diagnósticas y confirmar el componente de carcinoma colangiolar con la positividad del antígeno carcinoembrionario, las citoqueratina CK 7, CK19, CK20, AE1 así CA 19,9, mientras que la diferenciación hepatocelular se confirma para positividad del Hep-Par 1 y la alfafetoproteína. Ambos deben estar presentes en al menos el 10 % del tumor para considerarlo hepatocolangiocarcinoma.⁽⁸⁾

Los principales factores de mal pronóstico descritos en la literatura para CHCC – CCA son tumores de gran tamaño (mayor 5cm), presencia de nódulos satélites, compromiso ganglionar, multifocalidad, invasión vascular, invasión de la vena porta, estadio tumoral alto, niveles elevados de 19,9 disminución de la formación capsular del tumor, márgenes quirúrgicos libres mayor 2 cm en los casos de resección quirúrgica.⁽¹⁾

El CA 19,9 es un marcador tumoral que se utiliza en el diagnóstico de CCA. Valores de CA 19,9 > 100U /ml en el contexto de estenosis biliar sin colangitis bacteriana sugiere positivo de pCCA. También se utiliza para el distinguir CCA de HCC con una precisión moderada (63 % - 67 %. En los cHCC -CCA es raro encontrar una elevación simultánea de AFP y CA19,9.

La mayoría de los cHCC –CCA son tumores que comparten características de CCA, observándose una masa con realce arterial de borde periférico y realce central, en apariencia de diana.⁽⁸⁾ Matilla AM *et al*⁽⁴⁾ demostraron que un patrón mixto

(combinación de una lesión con realce arterial progresivo con lavado y patrón atípico que incluye áreas de realce arterial sin lavado o hipervasculares) tenían una sensibilidad de 48 % y especificidad de 81 % para el diagnóstico definitivo cHCC – CCA se podría mejorar si se combina los hallazgos imagenológicos con las biopsias logrando una sensibilidad de 60 % y especificidad de 81 % para el diagnóstico definitivo de cHCC –CCA.

El manejo terapéutico de CHCC –CCA aún no está estandarizado por lo que se han propuesto varias opciones terapéuticas. La resección radical con disección de ganglios linfáticos es la única opción curativa para los pacientes con cHCC –CCA, sin embargo la recurrencias es hasta 80 % a los 5 años de seguimiento con tasas de supervivencia de menos de un 30 % a los 5 años. La cHCC –CCA se considera una contraindicación para el trasplante de hígado dada la alta recurrencia. Se muestran también resultados alentadores con TACE paliativa o ablación por radiofrecuencia en tumores pequeños con mala función hepática.⁽⁴⁾

En algunos pacientes con factores pronósticos desfavorables se puede dar adyuvancia con quimioterapia, dirigida fundamentalmente al componente colangiolar que es el más relacionado con la recidiva y la presencia de enfermedad a distancia. El gran tamaño y la hipervascularización de la tumoración dificultan el abordaje quirúrgico en este tipo de pacientes y este es el único tratamiento efectivo actualmente, mientras que las características histológicas poco frecuentes requieren un estudio más detallado de la pieza y la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica que confirmen el diagnóstico.⁽⁸⁾

Referencias bibliográficas

1. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*. 2022; 400(10360): 1345-1362. [Citado 3 Abr 2022]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4)
2. Zakka K, Renjian J. Clinical outcomes of rare hepatocellular carcinoma variants compared to pure hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*. 2019; 6: 119-129. [Citado 3 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660638>
3. Ventura Y, Carr BI. Analysis of aggressiveness factors in hepatocellular carcinoma patients undergoing transarterial chemoembolization. *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 21; 24(15): 1641-1649. [Citado 3 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5910547>
4. Matilla Peña AM, Clemente Sánchez A, Ramón Botella E, *et al*. Colangiocarcinoma. *Medicine, Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, Vol 13, Issue 12, 2020. Pág. 666-677. [Citado 3 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S03045412203001578>
5. D´Alaimo Brenes N, D´Ávanzo Zúñiga D, Mora membreño K, *et al*. Abordaje del colangiocarcinoma. *Revista Médica Sinergia*. Vol. 5 N° 6, 2020. [Citado 3 Abr 2022]. Disponible en: <https://dialnet.uniroja.es/servlet/articulo?codigo=7445655>
6. Pérez Navarro JV, Tello Barba IM, Anaya-Prado R. Colangiocarcinoma, una revisión de retos en diagnóstico y manejo. *Cirujano General*. 2014; 36(1): 48-57. Disponible en: <https://elsevier.es/es-revista-cirujano-general-218-articulo-colangiocarcinoma-una-revision-retos-diagnostico-X1405009914552009>
7. Petrick JL, Thistle JE. Body mass index, diabetes and intrahepatic cholangiocarcinoma risk: the liver cancer pooling project and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018 Oct; 113 (10):1494-1505. [Citado 3 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521884>

8. Morales Cruz M, Armillas Canseco F, *et al.* Valor pronóstico de margen quirúrgico positivo tras la resección de un colangiocarcinoma. Experiencia de un centro de alto volumen en cirugía hepatopancreatobiliar. Revista de Gastroenterología de México. 2020;85(1):18-24. [Citado 3 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255534X19301185>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Idea original, revisión bibliográfica, redacción del artículo, revisión final y aprobación del informe final: Lucien Bory Porras.

Revisión bibliográfica, revisión clínica, aprobación de la versión final: Deisy Martínez García.

Revisión clínica, redacción del artículo, aprobación de la versión final: Maidelys Ortega Rodríguez.

Idea original, análisis formal de los datos, administración del proyecto y revisión final: Yarilis Fabregas Valle.

Revisión clínica, redacción del artículo, aprobación de la versión final: Roberto Y Ortiz Benet.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.