

## Revisión del hepatocarcinoma fibrolamelar

### Fibrolamellar Hepatocelular Carcinoma

#### Autores:

Flores S. Natali. MD<sup>1</sup>, Rivera J. Nancy MD<sup>2</sup>, Cuaspué G. Pablo. MD<sup>3</sup>, Jara S. Juan. MD<sup>4</sup>,

1 Médico Postgradista de Radiología e Imagen. Universidad San Francisco de Quito. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador

2 Médico Radióloga Intervencionista. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.

3 Médico Postgradista de Radiología e Imagen. Universidad San Francisco de Quito. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.

4 Médico Postgradista de Radiología e Imagen. Universidad San Francisco de Quito. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.

**Resumen:** El carcinoma hepatocelular fibrolamelar (CHC-FL) es una variante poco frecuente de CHC convencional, representa el 0,85 al 16% de todos los carcinomas hepatocelulares. Se presenta en personas jóvenes, sin antecedente de enfermedad hepática crónica subyacente, alrededor del 65-85% de estos tumores ocurren en pacientes menores de 40 años. Para su diagnóstico, las modalidades de imagen cumplen un papel importante tanto el ultrasonido, tomografía y resonancia magnética principalmente ésta última podría aportar sustancialmente al diagnóstico.

Se presenta el caso de un joven de 16 años con diagnóstico histopatológico de hepatocarcinoma fibrolamelar y su correlación con las diferentes modalidades de imagen, el cual fue sometido a trasplante hepático, se realiza la revisión del mismo dada la importancia del diagnóstico por imagen y las alternativas terapéuticas en estos casos.

**Abstract:** Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (CHC-FL) is a rare variant of conventional HCC, representing 0.85 to 16% of all hepatocellular carcinomas. It occurs in young people, without a history of underlying chronic liver disease, about 65-85% of these tumors occur in patients under 40 years. For its diagnosis, imaging modalities play an important role, both ultrasound, tomography and magnetic resonance, mainly the latter could contribute substantially to the diagnosis.

We present the case of a 16-year-old boy with a histopathological diagnosis of fibrolamellar hepatocellular carcinoma and its correlation with the different imaging modalities, which underwent hepatic transplantation. He was reviewed, given the importance of imaging diagnosis and alternatives. therapeutic in these cases.

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma fibrolamelar, carcinoma hepatocelular.

**Keywords:** Fibrolamellar hepatocarcinoma, hepatocellular carcinoma.

**Comité de ética:** Este trabajo fue aceptado y revisado por el Comité de Ética de la Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen.

#### Correo para correspondencia del autor principal:

Dra. Natali Flores  
nataliflores87@hotmail.com

#### Fecha de recepción:

04 de noviembre de 2018

#### Fecha de aceptación:

17 de diciembre de 2018

## Introducción

**CASO:** Paciente masculino de 16 años, sin antecedentes patológicos personales importantes, que presenta ictericia, hiporexia y astenia de 4 meses de evolución, al examen físico presenta tinte icterico en piel y conjuntivas, hepatomegalia de 4cm bajo el reborde costal. Los exámenes de laboratorio reflejaron bilirrubina total incrementada a expensas de la bilirrubina directa (6.81 mg/dl). Pruebas para hepatitis B y C resultaron negativas.

**Tabla 1. Exámenes de laboratorio**

AST	239 UI/L
ALT	174 UI/L
Fosfata Alcalina	4340 UI/L
GGT (gamma glutamil transferasa)	963 UI/L
Albúmina	3 g/dl
AFP (alfa feto proteina)	41.6 UI/ml
CEA(Antígeno carcinoembrionario)	0.43 ng/ml
CA-125	31.44 U/ml
CA 19-9	125 U/ml

Dentro de los estudios de imagen realizados tenemos:

- **Ultrasonido de abdomen:** el cual demuestra una gran masa de aspecto heterogénea, predominantemente hiperecogénica, vascularizada, bordes lobulados, localizado en segmento IV que impresiona extenderse a lóbulo izquierdo. Mide aproximadamente 14cm en su diámetro mayor. Presenta dilatación de vías biliares intrahepáticas. Coledoco mide 12mm. Vena porta mide 8mm, flujo hepatopeto, velocidad de hasta 60cm/seg
- **TC Abdomen simple y contrastado:** presencia lesión ocupativa en segmentos hepáticos IV, causa compresión extrínseca de vías biliares intrahepáticas. Fase arterial demuestra vasos aferentes dependientes de la arteria hepática que causa realce temprano de la masa en estudio. Compresión extrínseca de vena porta y vena cava inferior.
- **RM de abdomen:** se observa gran masa localizada en los segmentos IVa y IVb de aproximadamente 15cm de diámetro mayor con extensión al segmento lateral, la masa descrita presenta focos hemorrágicos y capta de manera heterogénea el medio de

contraste intravenoso. Además ejerce efecto de masa sobre el hilio hepático determinando dilatación de las vías biliares intra hepáticas obstruyendo parcialmente la vena porta. Adenomegalias a nivel del ligamento hepatoduodenal. Los hallazgos sugieren como primera posibilidad diagnóstica, carcinoma hepatocelular fibrolamelar (CHC-FL).

Se realiza biopsia hepática por laparoscopia en donde reportan hepatocarcinoma inicialmente, en una revisión posterior se determina hepatocarcinoma de tipo fibrolamelar.

El paciente es sometido a quimioembolización, es revalorado el caso por comité de trasplante quienes deciden realizar trasplante hepático de donante cadavérico. Entre los hallazgos quirúrgicos se encuentran hígado aumentado de tamaño con gran tumoración que comprometen los segmentos I, II, III y IV, adherencias de epiplón a pared abdominal y al hígado, no líquido ascítico en la cavidad abdominal, arteria hepática de 0.5 cm de diámetro, vena porta sin trombos con adecuado flujo, vena cava inferior de 4cm, vía biliar 0.5cm.

El reporte histopatológico determinó como tipo histológico: hepatocarcinoma fibrolamelar, grado histológico II moderadamente diferenciado, tumor confinado al hígado, márgenes libres, no invasión linfovascular, presencia de invasión microscópica de pequeños vasos. No ganglios linfáticos estudiados.

## Revisión:

**Epidemiología:** El CHC-FL es una variante poco frecuente de carcinoma hepatocelular convencional, fue inicialmente descrito por Edmondson en 1956, representan el 0,85 al 16% de todos los carcinomas hepatocelulares.<sup>1,2</sup>

El tumor tiene características clínico patológicas únicas que son significativamente diferentes en comparación con el CHC convencional.<sup>3</sup> Se presentan en personas jóvenes, sin antecedente de enfermedad hepática crónica subyacente, alrededor del 65-85% de estos tumores ocurren en pacientes menores de 40 años<sup>3</sup>, la clínica de presentación es vaga con síntomas como pérdida de peso, fatiga, dolor abdominal o presencia de masa<sup>1</sup>. La sobrevida de los pacientes con carcinoma hepatocelular fibrolamelar es mayor que los pacientes con hepatocarcinoma<sup>2</sup>.

**Patología:** Los carcinomas hepatocelulares son típicamente grandes masas solitarias de color bronceado, firmes bien circunscritas que se producen en el

hígado sin cirrosis subyacente. El tamaño del tumor puede variar de 7 a 20 cm (media, 13 cm). Macroscópicamente, el centro de la cicatriz estrelladas y tejido fibroso prominente pueden verse en hasta el 75% de los casos<sup>3</sup>.

Estudios inmunohistoquímicos confirman la diferenciación de hepatocitos mediante la tinción positiva para heppar-1 y glicoproteína-3, además se observaron marcadores de diferenciación biliar tales como CK19 y EpCAM presentes en las células tumorales<sup>4</sup>.

Sin embargo histológicamente el hepatocarcinoma fibrolamelar tiene características histológicas únicas, que ayudan a distinguirla de otros tumores en el hígado. Estas características incluyen la presencia de grupos o láminas de células tumorales poligonales o en forma de huso grandes con abundante citoplasma granular eosinófilo y núcleos prominentes y macronúcleos y la presencia de estroma fibroso paucicelular dispuesto en laminillas paralelas delgadas alrededor de las células tumorales.

La sobreexpresión de factor de crecimiento transformante  $\beta$  se cree que es responsable de la típica fibrosis lamelar visto en estos tumores<sup>3</sup>.

**Laboratorio:** Sin un mecanismo claro de la enfermedad, el desarrollo de marcadores en suero para la detección temprana de primaria, o incluso recurrente del hepatocarcinoma fibrolamelar es difícil. Sin embargo, los estudios han demostrado candidatos prometedores como la vitamina B12, la vitamina sérica elevada capacidad B12 vinculante, y neurotensina, pero se necesita mayor evidencia<sup>4</sup>.

La  $\alpha$ -fetoproteína sérica (AFP) y las enzimas hepáticas que típicamente están elevados en el hepatocarcinoma convencional están dentro de los límites normales o ligeramente elevados en el carcinoma hepatocelular fibrolamelar<sup>4</sup>.

**Diagnóstico por imagen:** El objetivo principal de la evaluación de los pacientes con hepatocarcinoma fibrolamelar es distinguirlo de otros tumores malignos del hígado particularmente hepatocarcinoma, metástasis en el hígado y otras lesiones hepáticas benignas tales como hiperplasia nodular focal (HNF) y el adenoma hepatocelular (HCA).

Esto requiere la integración de la información clínica con las técnicas convencionales de diagnóstico, tales como ultrasonidos (US), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), y la histología<sup>1</sup>.

**Ecografía:** Las características ecográficas no son específicos y se ven como masas bien definidas de ecogenicidad variable al ultrasonido, ante el estudio contrastado puede observarse lavado del contraste. Tomografía Computarizada (TC).

En TC, más del 80% de los carcinomas fibrolamelares tiene una superficie lobulada.

Las calcificaciones se observan en el 35% - 68% de los tumores y tienden a ser situado en el centro, pequeñas (<5 mm) y menos de tres en número.

La mayoría de los tumores son heterogéneos presentan áreas de baja atenuación en la TC sin contraste.

Durante la fase arterial hepática, estas lesiones se hiperatenuan en un 80% de las veces. Una cicatriz central se observa en el 20%-71% de los casos y puede ser o bien estrellada o amorfa.

Finalmente, linfadenopatía significativa se observa más de un 50% del tiempo, por lo general en el hilio hepático o en el ligamento hepaticoduodenal<sup>5</sup>.

**Resonancia Magnética (RM):** El hepatocarcinoma fibrolamelar generalmente es hipointenso en las imágenes ponderadas en T1 e hiperintenso en las imágenes ponderadas en T2<sup>5</sup>.

La cicatriz central fibrosa es típicamente hipointensa tanto en T1 y T2.

Esta característica puede ayudar a distinguir el carcinoma fibrolamelar de la hiperplasia nodular focal debido a que la cicatriz central en este último es predominantemente hiperintensa en T2.

La presencia de grasa intralesional no ha sido reportado en el carcinoma fibrolamelar<sup>3</sup>.

Las características del realce con contraste, gadolinio, del hepatocarcinoma fibrolamelar imitan los patrones observados en la TC, mostrando realce heterogéneo en la fase arterial para convertirse en isointenso o hipointenso en la fase portal y venosa tardía.

Algunos autores han informado que el hepatocarcinoma fibrolamelar no retiene agentes de contraste hepatobiliares específicos, tales como disódico gadoxetato y gadobenato de dimeglumina, en la fase hepatobiliar, que potencialmente puede ser útil en la diferenciación de HCC fibrolamelar de la hiperplasia nodular focal<sup>3</sup>.

## Manejo

El tratamiento del CHC-FL tiene varias alternativas entre las cuales están la resección quirúrgica, trasplante hepático y el tratamiento no quirúrgico (quimioterapia).

Según estudios previos considerando la sobrevida global, la mejor opción es la resección quirúrgica ya que presenta una tasa de supervivencia de 222 meses versus 32 meses para trasplante hepático y 20 meses para el tratamiento no quirúrgico.

La sobrevida a los 5 años es de aproximadamente el 70% para la primera alternativa de tratamiento en mención, mientras que para el trasplante hepático los datos son variables ya que se han ido incrementando los porcentajes de sobrevida debido a los estrictos criterios de inclusión para trasplante además del uso de inmunosupresores, de tal manera que han llegado a obtenerse una supervivencia a los 5 años de entre 29 – 55%.<sup>7</sup>

La recidiva del CHC-FL puede oscilar entre 33 y 100%, con tendencia a recurrencia extrahepática<sup>6</sup>.

Por otro lado el CHC-FL es menos sensible al tratamiento quimioterápico, sin embargo regímenes a base de Platinum y otras combinaciones de 5-fluorouracilo e interferón  $\alpha$ -2b han sido reportados como útiles en el tratamiento del mismo<sup>8</sup>.

## Conclusiones

El hepatocarcinoma fibrolamelar es una patología poco frecuente en nuestro medio, que si bien tiene ciertas diferencias en su forma de presentación comparado con el hepatocarcinoma convencional, los estudios de imagen juegan un papel fundamental para dilucidar su diagnóstico y determinar la mejor alternativa terapéutica considerando el pronóstico.

## Bibliografía

1. Kassahun WT. Contemporary management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: diagnosis, treatment, outcome, prognostic factors, and recent developments. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2016 May 23 [cited 2017 Apr 9];14(1):151. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27215576>.
2. Matsuda M, Amemiya H, Kawaida H, Okamoto H, Hosomura N, Asakawa M, et al. Typical fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a Japanese boy: Report of a case. *Surg Today*. 2014;44(7):1359–66.
3. Ganeshan D, Szklaruk J, Kundra V, Kaseb A, Rashid A, Elsayes KM. Imaging Features of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Apr 9];202(3):544–52. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.13.11117>.
4. Lim I, Farber B, LaQuaglia M. Advances in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: A Review. *Eur J Pediatr Surg* [Internet]. 2014 Dec 8 [cited 2017 Apr 9];24(6):461–6. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1396420>.
5. Smith MT, Blatt ER, Jedlicka P, Strain JD, Fenton LZ. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *RadioGraphics* [Internet]. 2008 Mar [cited 2017 Apr 9];28(2):609–13. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.282075153>.
6. Toro R, Luis G, García, V, Pérez C, Juan C, Hoyos D, Sergio I, Chávez T, Jaime F, Marín Z, Santos Ó, Muñoz O, & Restrepo J. (2014). Hepatocarcinoma fibrolamellar un tumor de adultos jóvenes poco frecuente: Reporte de un caso. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 29(4), 433-438. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012099572014000400013&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012099572014000400013&lng=en&tlng=es).
7. Mavros MN, Mayo SC, Hyder O, Pawlik TM. A systematic review: treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2012; 215:820–83
8. Bower M, Newlands ES, Habib N. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma responsive to platinum-based combination chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:331–333

**Conflicto de intereses:** Declaramos no tener ningún conflicto de interés con este trabajo.

**Fuente de financiamiento:** Privada, asumida por los autores y por la Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen.