

# Hepatocarcinoma y colangiocarcinoma en nódulos separados. Reporte de caso y revisión de literatura

Karina Patiño-Calla<sup>1,3\*</sup>, Gilbert Román-Hernandez<sup>2</sup>, Cecilia Cueller-Alemán<sup>1</sup> y Ronald Goicochea-Arévalo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud; <sup>2</sup>Departamento de Cirugía General, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud; <sup>3</sup>Facultad de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

## Resumen

La incidencia de neoplasias malignas sincrónicas primarias de hígado es extremadamente baja. Reportamos el caso de una paciente de 59 años con antecedente de hepatitis B sin seguimiento, que ingresó a nuestra institución por el hallazgo incidental de dos tumoraciones hepáticas. La paciente fue sometida a segmentectomía hepática VII y VIII, cuya evaluación histopatológica reveló un hepatocarcinoma y un colangiocarcinoma, respectivamente. El antecedente de enfermedad hepática crónica por hepatitis B incrementa el riesgo de desarrollar neoplasias malignas primarias en hígado, por lo tanto, estos pacientes deben ser evaluados periódicamente con estudios de imágenes.

**Palabras clave:** Neoplasias hepáticas. Carcinoma hepatocelular. Colangiocarcinoma. Neoplasias primarias múltiples. Reporte de caso.

## Hepatocarcinoma and cholangiocarcinoma in separate nodules. Case report and literatura review

## Abstract

The incidence of synchronous primary liver malign neoplasm is extremely low. We report a case of a 59 years old woman with Hepatitis B without surveillance, who was hospitalized for an incidental finding of 2 liver neoplasm. The patient underwent surgery (liver segmentectomy VII and VIII) and the pathology report described primary Hepatocarcinoma and primary Cholangiocarcinoma. The chronic hepatitis B increase the risk of malign primary liver neoplasm; thus, these patients should be regularly evaluated with image studies.

**Key words:** Liver Neoplasms. Hepatocellular Carcinoma. Cholangiocarcinoma. Synchronous Multiple Primary Neoplasms. Case report.

## Introducción

Las neoplasias malignas de hígado se ubican como la sexta más frecuente en el mundo<sup>1</sup>, ocupando en el Perú el décimo lugar<sup>2</sup>. El cáncer primario de hígado más frecuente es el hepatocarcinoma (HCC), que

representa más del 80% de los casos; el segundo más frecuente es el colangiocarcinoma (CCC)<sup>3</sup>. A pesar de esta clara diferencia, se reporta la existencia de casos de HCC y CCC en un solo hígado, representando aproximadamente entre el 0.5 y el 0.7% de todos los tumores hepáticos<sup>4,5</sup>.

## Correspondencia:

Karina Patiño-Calla  
E-mail: karinapc55@gmail.com

Fecha de recepción: 11-02-2021  
Fecha de aceptación: 13-03-2021  
DOI: 10.24875/j.gamo.21000023

Disponible en internet: 09-07-2021  
Gac Mex Oncol. 2021;20(Supl):17-22  
www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2021 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

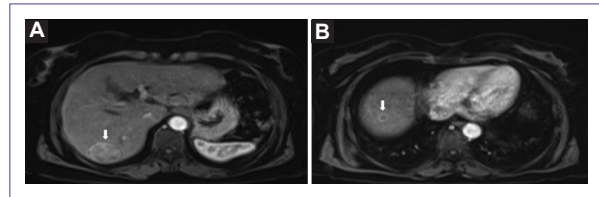
Se describe tres presentaciones de HCC y CCC en un solo hígado: tipo A, nódulos separados del HCC y CCC; tipo B, masas contiguas de HCC y CCC; tipo C, masas entremezcladas con componente de HCC y CCC. El tipo A ha sido considerado extremadamente raro en la práctica clínica<sup>6</sup>, no existiendo cifras de incidencia, solo reportes de casos disponibles en literatura inglesa<sup>7</sup>. Al respecto, reportamos el primer caso de presentación tipo A en hígado cirrótico por hepatitis B, diagnosticado y manejado en nuestra institución. Además, se revisaron los casos reportados previamente de cáncer doble sincrónico en hígado en nódulos separados.

## Descripción del caso

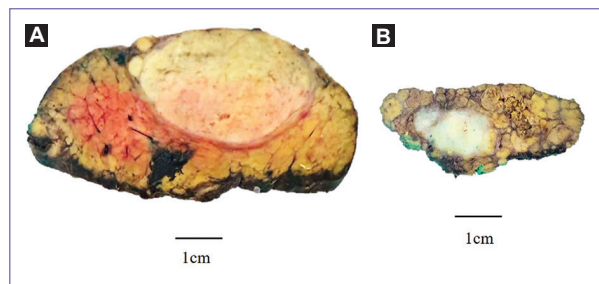
Mujer de 59 años, con antecedente de infección por virus de la hepatitis B (VHB), diagnosticada en el 2017, sin seguimiento posterior. Es referida a nuestra institución para estudio por hallazgo incidental de dos masas hepáticas evaluadas por ultrasonografía en una evaluación ordinaria. Niega historia de uso de medicamentos, niega abuso de drogas o alcohol. A la evaluación inicial presentó funciones vitales normales. El examen físico no revelaba hallazgos significativos.

- Los hallazgos de laboratorio a la admisión fueron: hemoglobina 14.4 mg/dl, plaquetas 148,000 k/ul, leucocitos 4,950 k/ul. Perfil hepático: albúmina 4.43 mg/dl, aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa 66/68 U/l, bilirrubina total 0.72 mg/dl, fosfatasa alcalina 153 u/l. Glucosa 85 mg/dl, creatinina 0.77 mg/dl, sodio 144.5 mmol/l, potasio 3.76 mmol/l. Tiempo de protrombina 11.62 s. Alfa-fetoproteína (AFP) 272 ng/ml. Antígeno de superficie VHB 5,014.21 UI/ml positivo, carga viral VHB 1,333 UI/ml. Hepatitis C negativo.
- Tomografía: signos de hepatopatía crónica. Presencia de dos lesiones, la mayor de 3.3 x 2.4 cm en el segmento VII y la menor de 1.2 x 1 cm en el segmento VIII. La mayor es más evidente en fase venosa portal sin realce significativo en la fase arterial parenquimal e isodensa en fase tardía (fenómeno de washout). La menor presentaba hipervascularización. No se evidencia extensión de enfermedad.
- Resonancia magnética: se visualizan dos masas, la mayor de 45 mm, localizada en segmento VII, hipervascularizada, con fenómeno de *washout*; la menor de 15 mm, localizada en segmento VIII, hipervascularizada (Fig. 1).

La junta médica multidisciplinaria planteó realizar una laparotomía exploratoria y resección de ambas



**Figura 1.** Resonancia magnética abdominal. **A:** tumor localizado en segmento VII de 45 mm, hipervascularizada, con fenómeno de *washout* (flecha). **B:** tumor localizado en segmento VIII de 15 mm, hipervascularizado (flecha).



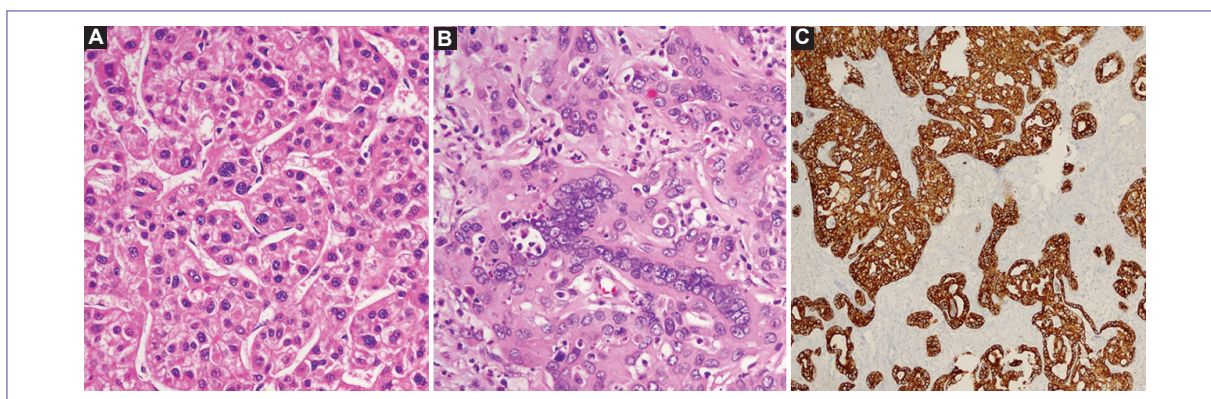
**Figura 2.** Macroscopia. **A:** el tumor del segmento VII hepático medía 4 x 3.5 x 2.5 cm, bien delimitado, color pardo grisáceo. **B:** el tumor del segmento VIII hepático medía 1.8 x 1 x 1 cm, mal delimitado, color pardo blanquecino.

lesiones. En la sala de operaciones se evidenció en el segmento VII una lesión encapsulada de bordes definidos y una segunda lesión localizada en el segmento VIII de bordes mal definidos. No se removieron ganglios linfáticos. No extensión de enfermedad macroscópica.

## Características patológicas de la pieza quirúrgica

Se recibió en el servicio de patología quirúrgica dos segmentos hepáticos. El segmento VII (Fig. 2A) pesaba 100 g y medía 9 x 8 x 3 cm; a los cortes seriados: tumoración de 4 x 3.5 x 2.5 cm, bien delimitada, color pardo grisáceo, localizada a 1.8 cm del borde quirúrgico. El segmento VIII (Fig. 2B) medía 4 x 3 x 1 cm; a los cortes seriados: tumoración de 1.8 x 1 x 1 cm, mal delimitada, color pardo blanquecino.

La evaluación histopatológica del tumor del segmento VII (Fig. 3A) reveló una proliferación con patrón trabecular, encapsulada, de células poligonales de citoplasma eosinófilo, con pleomorfismo nuclear y nucleolo prominente, características diagnósticas de HCC moderadamente diferenciado. El tumor del



**Figura 3.** Evaluación histopatológica de los tumores. **A:** tumor del segmento VII, hepatocarcinoma moderadamente diferenciado de patrón trabecular (tinción de hematoxilina-eosina x40). **B:** tumor del segmento VIII, colangiocarcinoma moderadamente diferenciado (tinción de hematoxilina-eosina x40); inmunohistoquímica: tumor del segmento VIII. **C:** CK7 positivo (x10).

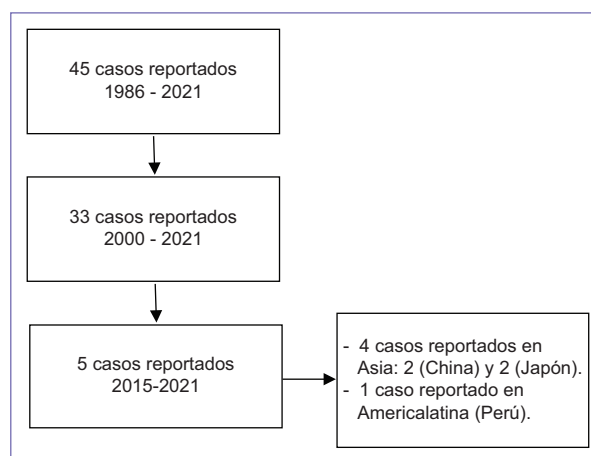
segmento VIII (Fig. 3B) evidenciaba una proliferación de patrón glandular, revestidos por células pleomórficas con *detritus* celular intraluminal y abundante estroma desmoplásico, características diagnósticas de CCC moderadamente diferenciado. Se realizó estudios de inmunohistoquímica (Fig. 4) al tumor del segmento VIII: citoqueratina 7 (CK7) positivo, antígeno de membrana epitelial (EMA) positivo, hepatocito negativo; estos hallazgos corroboraron el diagnóstico histopatológico.

Luego del procedimiento quirúrgico la paciente evolucionó favorablemente, siendo dada de alta al día 10 postoperatorio. Se realizó seguimiento por gastroenterología, cirugía de hígado y oncología médica. A los 10 meses de la cirugía la paciente permanece asintomática y con imágenes negativas para recidiva tumoral.

## Discusión

El presente reporte desarrolla el caso de una paciente que presentó dos neoplasias sincrónicas en dos segmentos hepáticos diferentes, que fueron diagnosticadas como HCC y CCC, que son las neoplasias primarias más frecuentes en hígado, cuya presentación es considerada muy rara en la literatura<sup>3,5</sup>.

Es clara la asociación del HCC con las infecciones por virus de la hepatitis B y C, siendo conocido también que ambas infecciones son factores de riesgo para CCC<sup>8</sup>. En el presente reporte, la paciente tenía historia de infección por VHB, con títulos elevados de ADN viral, sin tratamiento antiviral estándar al momento del diagnóstico.



**Figura 4.** Distribución de casos de neoplasias sincrónicas en nódulos hepáticos separados reportados desde 1986.

El origen celular aún no está claro. Varios estudios han demostrado que las células progenitoras hepáticas estarían involucradas en la carcinogénesis del HCC y CCC, las mismas que tienen el potencial de diferenciarse en hepatocitos o colangiocitos<sup>9</sup>. Las células progenitoras hepáticas, en presencia de destrucción, inflamación crónica y en constante proceso de reparación por virus de la hepatitis B o C, ven supeditada la posibilidad de desarrollar diferentes tipos de cáncer hepático primario, por ello, para descartar cualquier tipo de lesión en una etapa temprana es necesario realizar chequeos regulares<sup>7</sup>.

Los hallazgos de imagen del HCC a menudo exhiben un área de hiperrealce en fase temprana e hiporrealce debido al lavado del medio de contraste en la fase

tardía<sup>9</sup>. Nuestro caso evidenció este fenómeno característico en la tumoración del segmento VII, que fue finalmente diagnosticada como HCC, mientras que la tumoración del segmento VIII no presentaba dicho fenómeno.

La tumoración del segmento VII, en asociación con el cuadro clínico e imágenes, presentaba las características habituales de un HCC, por lo que se propuso como diagnóstico prequirúrgico. En relación con la tumoración del segmento VIII, se planteó, por frecuencia, que sería la misma neoplasia, concluyendo como diagnóstico prequirúrgico un HCC múltiple, realizando una segmentectomía VII y VIII.

La evaluación macroscópica evidenció una clara diferencia entre ambas tumoraciones (Figs. 2 A y B), mientras la tumoración mayor presentaba una cápsula, bordes bien definidos y una superficie de color pardo grisáceo, la tumoración menor era no encapsulada, de bordes irregulares y color pardo blanquecino. Por lo que era necesaria la evaluación microscópica para el diagnóstico.

La evaluación microscópica reveló que la tumoración del segmento VII evidenciaba una proliferación en patrón trabecular de células hepáticas poligonales con abundante citoplasma eosinofílico, una relación núcleo/citoplasma más alta de lo normal y núcleos redondos con cromatina gruesa y dispersos nucleolos prominentes. A diferencia de ello, la tumoración del segmento VIII evidencia una proliferación infiltrante de glándulas mal formadas o cribiformes en un denso estroma desmoplásico, las cuales están cubiertas de células con diversos grados de atipia y pleomorfismo. Las características microscópicas<sup>7</sup> apoyaban el diagnóstico de HCC en el segmento VII y un CCC en el segmento VIII.

La literatura describe la necesidad de utilizar un panel de inmunohistoquímica para apoyar la diferencia entre ambas neoplasias, que incluye: hepatocito y AFP, que son positivos en HCC, y CK7 y CK19, que son marcadores confiables para HCC<sup>10</sup>. En nuestro reporte, la tinción positiva para CK7 y negativa para hepatocito indicó que el tumor del segmento VIII se originó de los colangiocitos<sup>10</sup>, además se realizó el marcador EMA, cuya positividad suele estar asociada a CCC.

La hepatectomía es la opción de tratamiento principal para todos los tumores hepáticos malignos, sin embargo, existen diferentes enfoques para la disección de ganglios linfáticos entre HCC y CCC, siendo esencial para CCC<sup>10</sup>. Además, existen estudios que han observado que la resección quirúrgica hepática con metástasis ganglionar tiene un valor pronóstico negativo tanto para la supervivencia general como para la

supervivencia libre de enfermedad, con solo 14.7 meses en comparación con 38.5 meses en pacientes con ganglios negativos<sup>9</sup>. En el presente reporte, la paciente solo fue sometida a resección hepática sin disección de ganglios linfáticos, debido a que el diagnóstico preoperatorio era HCC múltiple. A pesar de ello, la paciente ha tenido una supervivencia libre de enfermedad hasta la fecha, debido al pequeño diámetro del tumor y ausencia de metástasis ganglionares en el momento de la cirugía. El diagnóstico temprano de los CCC es importante para mejorar el pronóstico<sup>5</sup>. Debido a la dificultad de lograr un diagnóstico preoperatorio, algunas publicaciones recomiendan para el diagnóstico y manejo óptimo de dos o más tumores hepáticos el uso de biopsia por congelación intraoperatoria, sobre todo para aquellas no típicas de HCC<sup>9</sup>.

## Revisión de la literatura de reportes de casos de cánceres hepáticos primarios sincrónicos en nódulos separados: HCC y CCC

Hemos realizado una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos Scopus, Medline y Scielo, en idiomas español e inglés, encontrándose un total de 45 casos reportados (Fig. 1), la mayoría de origen asiático<sup>3,5,7,8</sup>. Desde el año 2000 se han reportado 33 casos y desde el 2015 se han reportado cinco casos (Tabla 1), incluyendo el nuestro, de los cuales cuatro son reportes de países asiáticos (China y Japón). Tenemos en conocimiento que este es el primer reporte de neoplasia primaria sincrónica hepática en nuestro país.

La revisión de reportes de caso desde el 2015 (Tabla 1) evidenció que la edad promedio fue 53 (rango: 47-59) años, otras revisiones de reportes de casos encontraron una edad promedio de  $66.7 \pm 7.4$  años<sup>5</sup>. Además, cuatro de los cinco casos fueron pacientes del sexo masculino, hallazgo que se correlaciona con otros estudios que evidencian una mayor afectación de varones, llegando hasta un 72% en algunas revisiones<sup>5,7</sup>. Así mismo, observamos que cuatro casos tenían antecedente de enfermedad hepática asociada a infección por virus de la hepatitis B o C, que son el factor asociado al desarrollo de neoplasia maligna hepática más frecuente en los diversos reportes de casos<sup>7,8</sup>. En los cinco casos las neoplasias sincrónicas se generaron en segmentos hepáticos diferentes, siendo el tamaño promedio de los HCC de 28 mm y de los CCC 23 mm, similar a nuestro hallazgo de un menor tamaño del CCC frente al HCC<sup>7</sup>. Todos los casos fueron

**Tabla 1.** Reportes de casos publicados desde el 2015

Año	País	Autor	Edad	Sexo	Infección viral	Localización HCC/CCC	Tamaño (mm) HCC/CCC	Enfermedad hepática	Tratamiento	Pronóstico
2015	China	Zhou, et al., 2016 <sup>11</sup>	47	M	VHB	S7/S6	40/10	Cirrosis hepática	Segmentectomía	8 meses sin recurrencia
2016	China	Hu, et al., 2016 <sup>11</sup>	56	M	Negativo	S7/S6	45/70	No enfermedad	Resección parcial	12 meses sin recurrencia
2016	Japón	Suzumura, et al., 2016 <sup>8</sup>	45	M	VHB	S8/S7	23/10	Cirrosis hepática	Segmentectomía	Falleció a los 20 meses
2018	Japón	Yamamoto, et al., 2018 <sup>7</sup>	58	M	VHB, VHC	S7/S3	14/8	Hepatitis crónica	Resección parcial	24 meses sin recurrencia
2021	Perú	Patiño	59	F	VHB	S7/S8	40/18	Cirrosis hepática	Segmentectomía	11 meses sin recurrencia

HCC: hepatocarcinoma; CCC: colangiocarcinoma; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

sometidos a tratamiento quirúrgico, ya sea por resección parcial o segmentectomía, que, como se sabe, es el tratamiento de elección para neoplasias primarias de hígado<sup>11</sup>, ello permitió acceder a la evaluación patológica para el diagnóstico definitivo. La supervivencia sin recurrencia de enfermedad fue en promedio de 15 meses, otros estudios revelaron una supervivencia de una media de 24 meses<sup>8</sup>.

## Conclusión

Los cánceres dobles sincrónicos (HCC y CCC) son extremadamente raros, con solo 45 casos reportados en la literatura internacional. Todo paciente con historia de enfermedad hepática crónica requiere evaluación y seguimiento oportuno para evaluar la aparición de masas hepáticas.

## Agradecimientos

Damos las gracias al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud por su apoyo en el desarrollo de este manuscrito mediante su programa de mentoría para publicaciones científicas. Así mismo, al Dr. Alejandro Yábar Berrocal, médico especialista en Anatomía Patológica, quien, con su paciencia y dedicación, es inspiración para diversas generaciones de patólogos formados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Global Cancer Observatory [Internet]. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer [citado: 20 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Peru. Globocan 2020 [Internet]. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer [citado 20 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
3. Geramizadeh B, Gity R, Bahraini A, Malek-Hosseini SA. Synchronous hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma in a patient transplanted for cryptogenic cirrhosis. *Int J Organ Transplant Med*. 2014;5(3):125-8.
4. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Cancer*. 2002;94(7):2040-6.
5. Watanabe T, Sakata J, Ishikawa T, Shirai Y, Suda T, Hirano H, et al. Synchronous development of HCC and CCC in the same subsegment of the liver in a patient with type C liver cirrhosis. *World J Hepatol*. 2009;1(1):103-9.
6. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol*. 1949;25(4):647-55.
7. Yamamoto M, Oshita A, Nishisaka T, Nakahara H, Itamoto T. Synchronous double primary hepatic cancer consisting of hepatocellular carcinoma and cholangiolocellular carcinoma: a case report. *J Med Case Reports*. 2018;12(1):224.
8. Suzumura K, Asano Y, Hirano T, Okada T, Uyama N, Aizawa N, et al. Synchronous double cancers of primary hepatocellular carcinoma and cholangiolocellular carcinoma: a case report. *Surg Case Rep*. 2016;2(1):139.
9. Wu C, Bai D-S, Jiang G-Q, Jin S-J. Synchronous double cancers of primary hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report and review of the literature. *World J Surg Onc*. 2014;12(1):337.
10. Hu J, Yuan R, Huang C, Shao J, Zou S, Wang K. Double primary hepatic cancer (hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma) originating from hepatic progenitor cell: a case report and review of the literature. *World J Surg Onc*. 2016;14(1):218.
11. Zhou R, Zhang M, Cheng N, Zhou Y. Double primary hepatic cancer (hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma) in a single patient: A case report. *Oncol Lett*. 2016;11(1):273-6.