

Carcinoma fibrolamelar sincrónico con cáncer cervico-uterino. Presentación de caso clínico y revisión de la literatura

Autores De Faria, Alejandro¹; Flores, Yanett²; Carrillo, Yuliana³; Bautista, Ismar³

Afiliación 1 Coordinador del posgrado de Gastroenterología ULA,
2 Jefe de la Unidad de Gastroenterología IAHULA,
3 Residente de Gastroenterología ULA.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2020; 74(3): 121-125.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 21/04/2020

Fecha de revisión: 20/05/2020

Fecha de Aprobación: 03/06/2020

Resumen

El Carcinoma fibrolamelar representa el 1% de todas las neoplasias malignas hepáticas, está asociado a factores genéticos, y relacionados con la β -caterina; siendo su fisiopatología poco conocida hasta la actualidad. Con mejor pronóstico en relación al Hepatocarcinoma convencional; y en relación a éste, rara vez se presenta de manera sincrónica con otras neoplasias malignas. Usualmente se diagnostican de manera incidental, requiriendo estudio histológico; dada la amplia gama de diagnósticos diferenciales al momento de presentación. Generalmente el tratamiento de elección es quirúrgico. Se presenta caso de paciente femenina con lesión hepática gigante que resultó carcinoma fibrolamelar con retraso en su diagnóstico y sincrónico de cáncer de cuello uterino, con evolución tórpida. De allí la importancia de dicho caso por lo infrecuente y sospecharlo para un diagnóstico precoz en beneficio del paciente.

Palabras clave: hepatocarcinoma fibrolamelar, cáncer de cuello uterino.

SYNCHRONOUS FIBROLAMELLAR CARCINOMA WITH CERVICAL UTERINE CANCER. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Summary

Fibrolamellar carcinoma represents 1% of all liver malignant neoplasms, it is associated with genetic factors, and related to β -catherine; being its pathophysiology little known until now. With a better prognosis in relation to conventional

hepatocarcinoma; and in relation to this, it rarely occurs synchronously with other malignant neoplasms. They are usually diagnosed incidentally, requiring a histological study; given the wide range of differential diagnoses at the time of presentation. Generally, the treatment of choice is surgical. We present a case of a female patient with a giant liver lesion that resulted in fibrolamellar carcinoma with delayed diagnosis and synchronous cervical cancer, with torrid evolution. Hence the importance of this case because of its infrequency and to achieve an early diagnosis for the benefit of the patient.

Key words: fibrolamellar hepatocarcinoma, cervical cancer.

Introducción

El Hepatocarcinoma fibrolamelar, es una variante rara del CHC, inicialmente descrito por Edmondson en 1956; ya en 1980 varios reportes lo establecen como una entidad diferente⁽¹⁾. Representa menos de 1% de todos los casos de carcinoma hepatocelular. Se presenta fundamentalmente en adolescentes y adultos jóvenes <40 años; afecta a ambos géneros por igual; presentándose, como una masa tumoral hepática única, frecuentemente de gran tamaño, no asociada a cirrosis y rodeada de una cápsula fibrosa, siendo su diseminación preferentemente a través de linfáticos regionales, siendo infrecuente su presentación con otras neoplasias.⁽²⁾

Puede manifestarse con síntomas inespecíficos como pérdida de peso, sensación de plenitud abdominal, anorexia, náuseas, fiebre e ictericia, hay reportes de presentaciones poco frecuentes como síndrome de Budd-Chiari, hemoperitoneo, compromiso obstructivo biliar, ginecomastia y síndromes paraneoplásicos^(3,4).

La etiología es desconocida, no se ha identificado la presencia de un precursor histológico para su desarrollo⁽⁵⁾; Cieply et al reportaron una regulación positiva de la β -catenina, las cuales cumplen función de regular la proliferación de los hepatoblastos⁽⁶⁾; también se ha asociado con mutaciones en el cromosoma 19⁽⁶⁾.

El diagnóstico en la mayoría de los pacientes se realiza en forma incidental y en etapas avanzadas de la enfermedad. Se puede realizar por las características imagenológicas del tumor, en los casos en los cuales éste no es claro, la biopsia con aguja fina ó laparoscópica puede ser útil.⁽⁷⁾ El estudio histológico junto con la inmunohistoquímica suelen ser precisos.

El tratamiento se basa en la estadificación TNM del tumor, siendo la resección quirúrgica el tratamiento de elección en ausencia de cirrosis y metástasis a distancia, otorgándole potencial curativo. Se considera trasplante hepático en algunos casos seleccionados; sin embargo, hasta la actualidad no hay evidencia sólida al respecto.⁽⁸⁾

En cuanto al cáncer cervico-uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en todo el mundo. Anualmente, se diagnostican a nivel mundial unos 520.000 casos nuevos de esta entidad. Entre los factores de riesgo más relevantes se encuentran, la menarquía precoz, infección por VPH, promiscuidad, tabaquismo.

Se origina en la unión escamo-cilíndrica uterina, progresando de displasia a neoplasia intraepitelial y carcinoma in situ. Suele manifestarse con sangrado uterino anormal, dolor pélvico, dispareunia, hemorragia post-coital. Para el diagnóstico se emplean diversas herramientas; siendo la habitual la citología de cuello uterino con colposcopia, examen clínico pélvico y ultrasonido transvaginal. No suele presentarse con neoplasias sincrónicas; de hecho supone un hallazgo inusual en la ginecología oncológica representando no más del 6% de los casos. La asociación más frecuente en las series publicadas está formada por neoplasias de ovario y endometrio.^(9,10)

Es por ello, que dada la infrecuencia de presentación sincrónica de Hepatocarcinoma variante fibrolamelar con neoplasias en general y en especial ginecológica nos proponemos a presentar un caso clínico y a realizar revisión de la literatura.

Presentación del caso

Paciente femenina de 36 años, presenta cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal de carácter punzante, moderada intensidad, localizado en hipocondrio derecho, irradiado a región dorsal y región sub escapular derecha, concomitantemente alzas térmicas constantes no cuantificadas, náuseas, saciedad precoz e hiporexia, motivo por el cual acude a hospital de la localidad, donde realizan ultrasonido abdominal evidenciando Imagen de bordes definidos, hipoecoica en segmento hepático IV, de aproximadamente 12cm; deciden intervenir quirúrgicamente; realizando Laparotomía exploradora; evidenciando: Hepatomegalia, aumento de

volumen fluctuante en segmento hepático IVa, al explorar dicha zona se obtienen 500cc de líquido cetrino, no fétido, resto de órganos intra-abdominales normales. Realizan hepatotomía de 3cm, drenaje de quiste con colocación de drenaje tipo Penrose en cavidad de quiste. A las 48 horas de intervención quirúrgica la paciente refiere presentar nuevamente alzas térmicas y dolor abdominal por lo que deciden referir. Antecedentes de importancia: niega.

Examen funcional: pérdida de peso de 3kg en 1 mes. Examen físico: TA: 110/60mmhg, FC: 90lpm, FR: 15Rpm, condiciones clínicas regulares, deshidratada, ligera palidez mucocutánea, examen cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen: aumento de volumen en hemi-abdomen derecho, se evidencia sutura in situ en línea media, apósito de herida quirúrgica húmedo, con secreción sero-hemática, dren in situ con gasto escaso sero-hemático no fétido; abdomen blando, doloroso a la palpación profunda en hipocondrio derecho, flanco derecho y epigastrio, sin signos de irritación peritoneal.

Laboratorios de ingreso: Hemoglobina: 9.7gr/dl HCTO: 28.8%, leucocitos: 5000x103/ul, neutrófilos: 85.4% linfocitos: 8.4%, monocitos: 4.8%, eosinófilos: 1.2%. LDH: 861U/L TGP: 98U/L, TGO: 33U/L. Se realiza ultrasonido abdominal por servicio de radiología evidenciando: Lóbulo hepático derecho: 19.6cm, bordes romos, parénquima heterogéneo, dado por imagen redondeada, que ocupa casi toda la totalidad de lóbulo hepático derecho, heterogénea, a predominio hipoecoico con ecos finos en su interior, móviles, pared ecogénica, delgada, mide 9.7 x 10.2 x 8.8cm, volumen de 460cc, escaso líquido libre laminar, peri hepático (Figura 1).



Figura 1. Imagen redondeada, heterogénea, predominio hipoecoico, con volumen de 460cc en Lóbulo Hepático derecho.

Por lo que deciden reintervenir, realizando nueva laparotomía exploradora con drenaje de quistes en segmento IV y VIII y lavado de cavidad abdominal; evidenciando: Hígado congestivo, con áreas fluctuantes en segmentos IV y VIII, drenando los mismos, obteniendo de segmento hepático IV aproximadamente 200cc de líquido sero-hemático no fétido, en

segmento VIII colección de aproximadamente 1100cc de líquido sero-hemático no fétido, tomando muestra para estudio histopatológico de segmentos IV y VIII.

Durante su evolución intrahospitalaria; la paciente persiste con marcada debilidad generalizada, altas térmicas, episodios eméticos, ascitis y gasto sero-hemático moderado por dren; deciden llevar a RE-LAPE, evidenciando: líquido libre en cavidad abdomino-pélvica citrino, Hígado aumentado de tamaño con restos de fibrinas en cavernas anteriormente evidenciadas, realizando lavado de cavidad abdominal. Es valorada por el servicio de Gastroenterología; quienes realizan ultrasonido abdominal, evidenciando: Imagen ecomixta en forma de trébol, que deforma lóbulo hepático izquierdo midiendo 9x7cm; en lóbulo hepático derecho se evidencia gran imagen heterogénea, con centro multiquístico de 12x14cm y en segmento VII, imagen redondeada, bien delimitada, anecoica, con proyecciones digitiformes, hacia la periferia. (Figura 2 y 3), líquido libre en fondo de saco de Douglas con aumento de pared uterina.

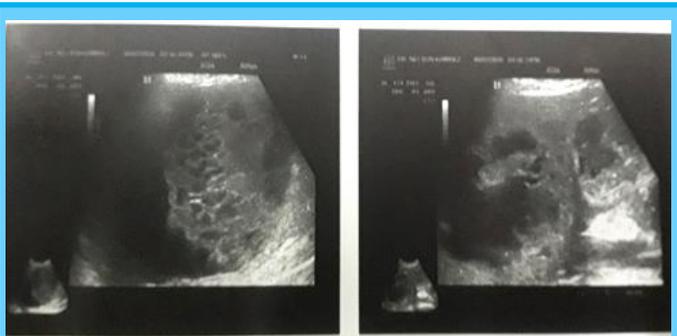


Figura 2. En lóbulo hepático derecho, segmento VII Imagen heterogénea, con digitaciones hacia el interior, deformante, mide 12cm.

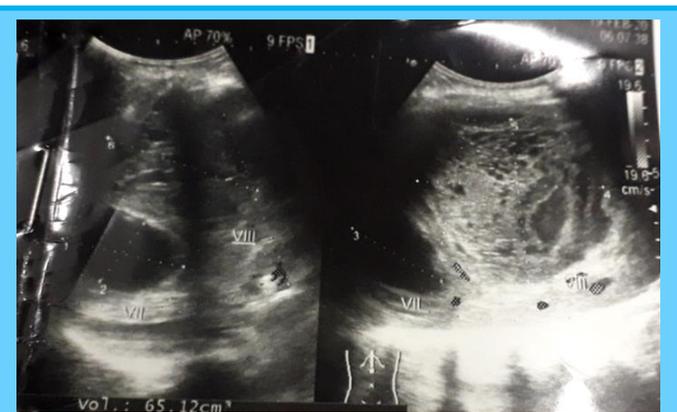


Figura 3. Misma lesión, (fig.2), mostrando compromiso de segmentos VI y VIII, paredes marcadamente engrosadas.

Ante dichos hallazgos, la paciente es valorada por Servicio de Ginecología, quien realiza ultrasonido transvaginal evidenciando: Lesión que ocupa 2/3 anteriores del diámetro uterino, lobulada, hipocóica, y cuyo engrosamiento se proyecta

hacia ambos paramétrios; a nivel de cuello uterino se evidencia LOE exofítica de aproximadamente 5cm (Figura 4,5).



Figura 4. Lesión que ocupa gran parte del diámetro de cuerpo uterino, infiltrando paramétrios.



Figura 5. Imagen de aspecto arboriforme, hiperecogénica, de gran tamaño, correspondiente a TU en cuello uterino.

Se reporta resultado de biopsia, como Hepatocarcinoma moderadamente diferenciado, infiltrante, al estroma, variante fibrolamelar. Se solicita estudio tomográfico abdomino-pélvico el cual no pudo realizarse, así mismo se toma biopsia de lesión en cuello uterino, siendo la muestra insuficiente. La paciente es referida a oncología médica, planificando esquema de quimioterapia; el cual no pudo cumplirse, falleciendo por insuficiencia respiratoria secundaria a derrame pleural derecho.

Discusión

Se definen neoplasias múltiples malignas como el diagnóstico de dos o más neoplasias primarias independientes de diferentes histologías/orígenes en un individuo. Se clasifican de acuerdo a los siguientes criterios: Los tumores malignos deben estar localizados en diferentes órganos ó tejidos, y la posibilidad de metástasis debe descartarse por completo.

La tasa de incidencia en general, varía del 0.7% hasta el 11.1%.⁽¹¹⁾

El Carcinoma Fibrolamelar, es infrecuente de, presentándose en adultos jóvenes con una media etaria de \pm 25 años. Recientemente se conoce que se asocia a la mutación DNAJB1-PRKACA en el cromosoma 19 con delección de 8 genes, siendo los más comunes MUC4 (asociado a otros tumores gastrointestinales) y a GOLCA612⁽⁶⁾; infrecuentemente se presenta de manera sincrónica en comparación Hepatocarcinoma convencional asociado a cirrosis, en donde se han documentado casos sincrónicos con adenocarcinoma gástrico, cáncer colorrectal avanzado, carcinoma escamoso de cabeza y cuello y cáncer de faringe⁽¹²⁾.

El diagnóstico, además del espectro clínico, se basa en distintos parámetros, uno de ellos representado por estudios imagenológicos, ultrasonido, tomografía y resonancia magnética. Se caracterizan en ultrasonido abdominal como una masa única, bien definida, que puede ser lobulada y presentar una ecogenicidad mixta en 60% de los casos, con un predominio de componentes iso e hiperecóticos, mientras que en la tomografía suelen observarse lesiones grandes, heterogéneas, bien definidas, con cicatriz hiperdensa central en un (60%), hipercaptantes en fase arterial, con lavado tardío en fase portal. La resonancia demuestra una lesión focal grande, bien delimitada, con una baja señal de intensidad en T1 y alta en las imágenes de T2. Presenta captación temprana y heterogénea del contraste, la cual desaparece en imágenes más tardías.

Histopatológicamente se caracteriza por células eosinofílicas grandes, nucléolos prominentes, y fibrosis intramural. Las células tumorales son policlonales. Los cuerpos hialinos se observan en el 50% de los pacientes con carcinoma fibrolamelar, pero no son exclusivos de esta entidad. La inmunohistoquímica reporta lisosomas mediante inmunotinción para CD68 positivo, así como marcadores de diferenciación celular tipo HepPar1, la citoqueratina7 y el CD68, están presentes en un 15% de los pacientes; siendo estos los más sensibles para el diagnóstico.⁽¹³⁾

Pocos casos se han reportado en la literatura sobre carcinoma fibrolamelar sincrónico; sin embargo Itxarone Bilbao et col; reportaron un caso de Tumor de Krukenberg como manifestación primaria de Carcinoma Fibrolamelar;⁽¹⁴⁾ probablemente por rotura de la tumoración e implantación mecánica peritoneal. Otros casos reportados, corresponden a Carcinoma Fibrolamelar sincrónico con mixoma auricular⁽¹¹⁾.

Los pacientes se estadifican de acuerdo a la clasificación TNM para CHC de la AJCC, el tamaño medio de presentación suele ser entre 10.5-12cm; solo el 16% se presenta como tumores <5cm. La incidencia de metástasis regional con ganglios positivos es del 30-40%, mientras que el 33% de los pacientes presentan metástasis a distancia al momento del diagnóstico. Suelen tener mayor afectación de ganglios linfáticos en relación con los hepatocarcinoma convencionales, probablemente en relación al tamaño más grande del tumor y a la presencia de hígado no cirrótico.⁽¹⁵⁾

En cuanto al tratamiento, la resección quirúrgica es la elección en el mayor porcentaje de paciente con hígado no cirrótico; siendo en la mayoría de los casos curativa, incluso en tumores de gran tamaño.⁽¹⁶⁾ Más del 70% de los pacientes requiere hepatectomía extendida, mientras que aproximadamente el 46% requiere una hepatectomía menor. Dado que el 60% de los pacientes con carcinoma fibrolamelar, tienen ganglios positivos al momento de la intervención, se recomienda la linfadenectomía peri-portal de rutina. Más del 46% de los pacientes presentan invasión vascular importante (rama principal de la vena hepática y porta hepática), sin embargo, la tasa de supervivencia post operatoria varía del 26-76% a los 5 años.^(17,18) El trasplante ortotópico de hígado, se considera en casos de tumores irresecables. Debido a su rareza, la evidencia con respecto a los resultados de los pacientes sometidos a un trasplante de hígado, no es sólida, y se basa en informes de casos pequeños y series de casos⁽¹⁹⁾.

El papel de la quimioterapia no está claro ya que estos tumores tienden a no responder a la quimioterapia. Se ha observado alguna respuesta con regímenes basados en cisplatino e interferón alfa 2b. Pocos informes también han sugerido el uso de regímenes basados en gemcitabina. En cuanto a los diagnósticos diferenciales debe tomarse en cuenta la Hiperplasia nodular focal, hemangiomas, Adenoma hepatocelular, así como ciertos abscesos hepáticos.^(20,21)

Conclusión

El Hepatocarcinoma fibrolamelar, es una neoplasia maligna rara; su presentación como neoplasia múltiple asociada a tumor maligno de origen ginecológico es infrecuente, hasta la fecha y según la literatura revisada no se han reportado casos de sincronidad con neoplasias cervico-uterinas, por lo que se requieren más estudios para evaluar opciones terapéuticas.

Referencias

1. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamelar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer* 1980; 46(2): 372-9.
2. Stipa f, Yoon s, Liao k, Fong y, Jarnagin w, D'angelica m et al. Outcome of patients with fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Cáncer* 2006; 106: 1331-8.
3. Rageshree e Ramachandran SK. Fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Diagnostic* 2010. 10: 06-88-33.
4. Asrani S K, LaRusso NF. Fibrolamelar hepatocellular carcinoma presenting with Budd-Chiari syndrome, right atrial thrombus, and pulmonary emboli. *hepatology* 2012; 55(3): 977-8.
5. White BD, Chien AJ, Dawson DW. Dysregulation of Wnt/beta-catenin signaling in gastrointestinal cancers. *Gastroenterology* 2012; 142(2): 219-32.
6. Darcy DG, Chiaroni-Clarke R, Murphy JM, et al. The genomic landscape of fibrolamelar hepatocellular

- carcinoma: Whole genome sequencing of ten patients. *Oncotarget* 2015;6(2):755-70.
7. Stipa F, Yoon SS, Liao KH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 106(6): 1331-8.
 8. Vikram A. Chaudhari, et al. Shrikhande. management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol* 2018;7(5):51
 9. Consenso de Ginecología FASGO 2017 "Manejo Terapéutico del Carcinoma de cuello uterino". FASGO. 2017.
 10. Bárbara. C. Martín et al. Cáncer sincrónico: neoplasias ginecológicas concurrentes de cuello, ovario y trompa. Caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2011; 76(6): 417 – 419.
 11. Yessica M.1 Martha Lilia et al. Case Report Synchronous Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma and Auricular Myxoma. *Case Reports in Pathology* Volume 2015, Article ID 241708.
 12. Mario F, et al. Multiple primary malignancies in Spanish patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of a hospital-based tumor registry. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24 (2009) 1424–1430.
 13. Ward, S., Huang, J., Tickoo, S. et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation. *Mod Pathol* 23, 1180–1190 (2010).
 14. Itxarone Ba, et al . Tumor de Krukenberg como manifestación inicial de hepatocarcinoma fibrolamelar. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(6):341-6.
 15. Lafaro KJ, Pawlik TM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 2015;2:151-7.
 16. Mayo SC, Mavros MN, Nathan H, et al. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg* 2014;218:196-205.
 17. Yamashita S, Vauthey JN, Kaseb AO, et al. Prognosis of Fibrolamellar Carcinoma Compared to Non-cirrhotic Conventional Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2016;20:1725-31.
 18. Groeschl RT, Miura JT, Wong RK, et al. Multi-institutional analysis of recurrence and survival after hepatectomy for fibrolamellar carcinoma. *J Surg Oncol* 2014;110:412-5.
 19. Atienza LG, Berger J, Mei X, et al. Liver transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A national perspective. *J Surg Oncol* 2017;115:319-23.
 20. Gras P, Truant S, Boige V, et al. Prolonged Complete Response after GEMOX Chemotherapy in a Patient with Advanced Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Case Rep Oncol* 2012;5:169-72.
 21. Fonseca GM, Varella AD, Coelho FF, et al. Downstaging and resection after neoadjuvant therapy for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Surg* 2014;6:107-11.