

Tumores hepáticos malignos no hepatocelulares. 2.^a parte. Aspectos morfológicos y estudios auxiliares de importancia útiles para el diagnóstico histopatológico

Malignant Hepatic Neoplasms. Part 2. Morphology and important ancillary studies useful for histopathological diagnosis

Rocío del Pilar López Panqueva, MD.¹

¹ Médica patóloga, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Sección Anatomía Patológica. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia

Fecha recibido: 15-06-15
Fecha aceptado: 06-08-15

Resumen

Se continúa con la revisión de los tumores malignos hepáticos primarios. Se hablará de los aspectos más importantes de los tumores primarios no hepatocelulares, siendo más frecuentes los originados en el epitelio del ducto biliar como el colangiocarcinoma, el cistoadenocarcinoma y los tumores mesenquimales, y los más infrecuentes el hemangioendotelioma epitelioide y el angiosarcoma. La principal dificultad radica en lograr el diagnóstico definitivo, el cual se basa en la exclusión de una neoplasia primaria extrahepática o de lesiones hepáticas benignas. Estudios adicionales de inmunohistoquímica, estudios de clonalidad o moleculares pueden ser de mucha utilidad.

Palabras clave

Tumores hepáticos malignos, colangiocarcinoma, cistoadenocarcinoma, hemangioendotelioma epitelioide, angiosarcoma, inmunohistoquímica.

Abstract

We continue with the review of primary malignant liver tumors. This article covers the most important aspects of primary tumors that are not hepatocellular. Those that originate in the epithelium of the bile duct such as cholangiocarcinoma, cystadenocarcinoma and mesenchymal tumors occur most frequently. Epithelioid hemangioendothelioma and angiosarcoma occur less frequently. The main difficulty lies in making a definitive diagnosis which must be based on the exclusion of extrahepatic primary neoplasms and benign liver lesions. Additional immunohistochemistry and molecular studies as well as diagnostic cloning of cells can be very useful.

Keywords

Malignant liver tumors, cholangiocarcinoma, cystadenocarcinoma, epithelioid hemangioendothelioma, angiosarcoma, immunohistochemistry.

En la evaluación de un tumor hepático, es muy importante recordar que las metástasis son el tumor maligno más frecuente, y son precisamente estas el principal problema en el diagnóstico diferencial de los tumores que se tratarán en este artículo. Anteriormente se había mencionado cómo las neoplasias se clasifican según su célula de origen; en la tabla 1 se resumen los tumores malignos no hepatocelulares.

COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO

El colangiocarcinoma (CCA) es un adenocarcinoma originado en el epitelio de los ductos biliares, en cualquier porción del árbol biliar intrahepático. Es el segundo tumor maligno más frecuente constituyendo entre un 10%-20% de los tumores primarios hepáticos y el 3% de todos los cánceres gastrointestinales (1, 2).

Tabla 1. Tumores malignos no hepatocelulares WHO.

Epiteliales	No epiteliales	Misceláneos
Colangiocarcinoma intrahepático (carcinoma del ducto biliar periférico)	Hemangioma endotelial epitelioide	Carcinosarcoma
Cistoadenocarcinoma del ducto biliar	Angiosarcoma	Sarcoma de Kaposi
Colangiocarcinoma combinado con hepatocarcinoma	Sarcoma embrionario (sarcoma indiferenciado)	Tumor rabdoide
Hepatoblastoma	Rabdomiosarcoma	Tumor de Yolk-Sac (seno endodérmico)
Carcinoma indiferenciado		

Datos epidemiológicos

Tiene una clara distribución geográfica, la cual refleja, en gran parte, las variaciones en los factores de riesgo ambientales y regionales; la mayor incidencia se describe en el sudeste asiático: Laos, norte de Tailandia, Japón y Corea, donde hay infección endémica por fasciola hepática, *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* (1, 2). Los datos han demostrado que la incidencia y mortalidad para CCA intrahepático están aumentando a un ritmo alarmante, siendo al menos 3 veces mayor en las últimas décadas y en varias regiones como los EEUU y el Reino Unido, aunque ha disminuido el CCA extrahepático (2). No se sabe bien el porqué, puede ser que se trate realmente de aumento en su incidencia o más probablemente porque los métodos diagnósticos de inmunohistoquímica, moleculares y las imágenes, han mejorado. La mayoría de casos de CCA ocurren en forma esporádica sin conocerse un único factor etiológico; la inflamación crónica y la lesión de las células del conducto biliar inducida por la obstrucción del flujo biliar son 2 de las principales condiciones responsables para el desarrollo del CCA (3, 4).

La prevalencia muestra una amplia variación geográfica, con una mayor incidencia en Asia, especialmente Tailandia, Laos y en el sur de China y Corea; en esta región se considera endémico (las tasas superan el 90%), y es en estas zonas donde los agentes infecciosos juegan un papel importante en su etiología. Se explica porque las citocinas liberadas en el microambiente biliar durante el proceso de la inflamación son responsables de la transformación maligna, asociada con factores dietéticos regionales que producen un efecto sinérgico sobre la infección por *O. viverrini* (5, 6).

Etiología y patogénesis

La etiología de la mayoría de los casos sigue siendo desconocida; se han descrito múltiples factores de riesgo incluyendo algunos claramente establecidos que se asocian con enfermedad biliar previa como los quistes del colédoco o malformaciones biliopancreáticas, inflamación crónica del

tracto biliar en la colangitis esclerosante primaria (riesgo entre 9%-23%) o en hepatolitiasis, enfermedad hepática crónica y condiciones asociadas como cirrosis, atresia de la vía biliar, infección con el virus de la hepatitis B y C, infecciones con trematodos hepáticos, *Clonorchis sinensis* o *Opisthorchis viverrini*, ambos clasificados como cancerígenos para los seres humanos por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el CCA. En la tabla 2 se resumen algunos de los factores de riesgo (5-7).

Tabla 2. Factores de riesgo que influyen en la etiología del CCA.

Enfermedades inflamatorias crónicas biliares y no biliares	Malformación biliar, trastornos del desarrollo y metabólicos	Varios
Colangitis esclerosante primaria Cirrosis biliar primaria Enfermedad intestinal inflamatoria crónica	Enfermedad de Caroli Atresia de la vía biliar	Medicamentos: anabólicos, esteroides androgénicos y anticonceptivos orales E
Hepatolitiasis	Fibrosis hepática congénita	Diabetes Obesidad
Trematodos hepáticos: <i>Clonorchis sinensis</i> o <i>Opisthorchis viverrini</i>	Quiste simple, solitario o múltiple	Consumo excesivo de alcohol
Agentes infecciosos: Hepatitis viral B y C Virus Epstein-Barr VIH	Hígado poliquistico Anomalías pancreatobiliares	Radioterapia
Colangitis piogénica recurrente	Enfermedades metabólicas: hemocromatosis, deficiencia de alfa-1 antitripsina	Exposición a las dioxinas, cloruro de polivinilo, thorotrast

La carcinogénesis probablemente está relacionada con la duración y severidad de la exposición al factor etiológico desencadenante cuando este es conocido; por ejemplo, en la inflamación crónica de la vía biliar se desencadena una

respuesta inmune del huésped que induce daño en el ADN, aumento de la producción de mutágenos endógenos en la bilis, producción de radicales libres, estasis biliar y finalmente la proliferación celular anormal del epitelio de la vía biliar que se lleva a cabo en múltiples pasos, pasando por hiperplasia epitelial, displasia, adenocarcinoma no invasivo e invasivo (8, 9).

Las mutaciones de oncogenes y genes supresores tumorales han sido uno de los mecanismos más estudiados para el desarrollo de CCa. Varios grupos han demostrado mutaciones del p53, con sobreexpresión de su proteína en el 25%-75% de los casos; también se han descrito mutaciones de p62 c-myc, p21 c-ras, p10 c-erb y sobreexpresión de bcl-2, este último produce disregulación e inhibición de la apoptosis (5, 8, 9).

Datos clínicos de importancia

El CCa es más frecuente por encima de la sexta década, y aun cuando no parece existir diferencia entre hombres y mujeres, la mayoría de las series refieren predominio en hombres; es un tumor agresivo, con una alta tasa de mortalidad debido a invasión temprana, metástasis regionales y a distancia, y desafortunadamente, a la ausencia de modalidades terapéuticas eficaces. El cuadro clínico es dependiente de la localización anatómica del tumor, su patrón de crecimiento y del estadio de la enfermedad (4).

En el diagnóstico de colangiocarcinoma se requiere en un 100% la integración de la información clínica, estudios de imagen, marcadores tumorales e histología, siendo el principal diagnóstico diferencial el adenocarcinoma metastásico.

Clasificación

Se clasifica según su ubicación anatómica: aproximadamente el 40%-50% son intrahepáticos (los que nacen en ductos pequeños también son llamados CCa periféricos, o de ductos grandes conocidos como CCa perihiliar) y los restantes son extrahepáticos (40% nacen entre el hilio hepático y la ampolla de Vater) e hiliares (10% se originan en la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo y se conocen como tumor de Klatskin) (1, 3).

Patrones morfológicos, fenotípicos y moleculares

Macroscópicamente, pueden ser masivos y nodulares o difusos, usualmente se disponen en el hígado no cirrótico, son más firmes y blancos que los hepatocarcinomas (HCC) debido a la mayor cantidad de estroma fibroso; a menudo son multicéntricos. Se han reconocido 3 tipos macroscópicos de colangiocarcinoma según su crecimiento: forman masa (40%-42%), intraductales (8%-14%) (figura 1), peri-

ductales e infiltrantes (8%-20%), y los mixtos (26%-42%). Esta clasificación tiene mejor resultado y buena correlación con las imágenes, lo que permite planear una adecuada resección quirúrgica (1, 8, 10, 11).

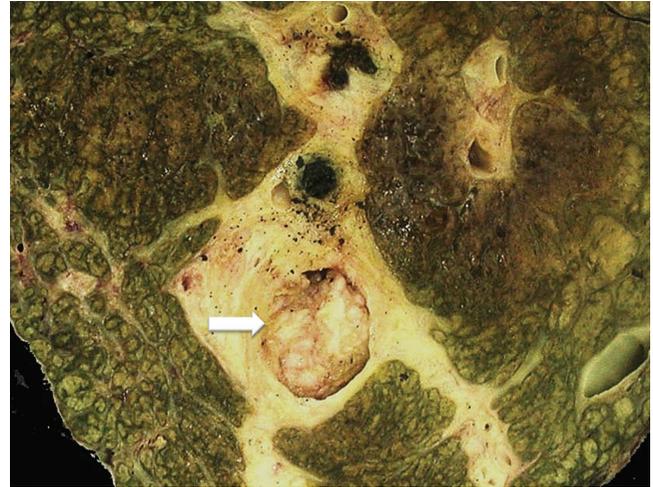


Figura 1. Imagen macroscópica de un colangiocarcinoma. Masa que protruye a la luz de un ducto biliar de gran tamaño.

El tipo de crecimiento intraductal tiene el mejor pronóstico, con una supervivencia en 10 años del 58%, seguido por el que forma masa con supervivencia en 3 y 5 años del 40% y 21% respectivamente; el periductal-infiltrante es el que tiene el peor pronóstico con 7% de supervivencia en 5 años (8, 9).

El principal problema en el diagnóstico diferencial es lograr identificar si se trata de un tumor primario, como HCC, o de un adenocarcinoma metastásico, o de lesiones benignas que forman glándulas, especialmente cuando se trata de un hígado no cirrótico. Histológicamente, el CCa puede semejarse a cualquier adenocarcinoma de origen extrahepático, de modo que un diagnóstico fiable depende de la exclusión de otros sitios primarios.

La confirmación histológica y citológica es indispensable en el diagnóstico de un CCa; sin embargo, esto no es fácil debido a sus características de ubicación, tamaño y a la marcada desmoplasia que frecuentemente presenta; igualmente, los adenocarcinomas metastásicos, en especial los derivados del intestino anterior como pulmón, esófago, estómago y páncreas, son indistinguibles del CCa si se tienen en cuenta aisladamente sus características morfológicas (12).

La citología biliar o la citología por cepillado pueden obtenerse por aspiración con aguja fina dirigida con ultrasonido o por tomografía durante una pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica (CPRE), biopsia endoscópica transpapilar o por colangiografía transhepática percutánea (8, 9) (figura 2). El cepillado es ampliamente utilizado para la evaluación de las estenosis biliares. La citología tiene baja sensibilidad y solo es positiva en aproximadamente el 30%

de los casos de colangiocarcinoma; combinar la citología por cepillado con biopsia permite un diagnóstico correcto entre el 40%-70% de los casos.

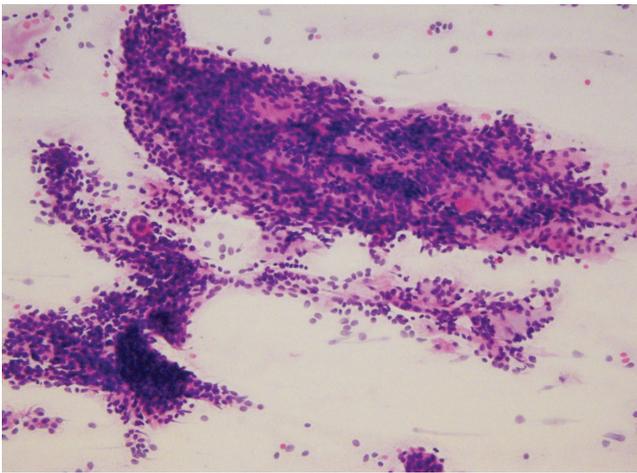


Figura 2. Citología por aspiración de masa intrahepática: muestra gran celularidad, con agrupaciones tridimensionales de células pequeñas con escaso citoplasma y núcleos hiper cromáticos ovoides dispuestos en racimos.

La Organización Mundial de la Salud subclasifica el tipo histológico del CCa como adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma colangiocelular, carcinoma linfoepitelioma *like*, variante de células claras y carcinoma mucoepidermoide. El adenocarcinoma es el más frecuente, constituye el 90% de los casos, y al menos el 80% de los mismos pueden ser clasificados dentro de 2 grupos (13, 14):

El primero es el de tipo colangiolar y está compuesto por la proliferación de estructuras glandulares revestidas por células columnares tumorales bajas que contienen escaso citoplasma eosinofílico o anfófilo; pueden disponerse en trabéculas anastomosadas, patrón cribiforme, micropapilar, o patrones sólidos. Generalmente muestran una alta celularidad y es escaso el estroma que las rodea (figura 3); los núcleos son generalmente de bajo grado o grado intermedio. Hay una variante con tumores de alto grado, con abundantes linfocitos que infiltran y rodean las glándulas tumorales: es el colangiocarcinoma de tipo linfoepitelioma, el subtipo de mejor pronóstico.

El segundo es el tipo de la vía biliar o convencional y es el más frecuentemente observado, se caracteriza por la proliferación de células columnares altas dispuestas en un gran patrón glandular; estas tienen menor celularidad y abundante estroma desmoplásico (figuras 4A y 4B). Puede identificarse bilis intracanalicular ya que las células tumorales que revisten los ductos tienen alteración de la relación núcleo/citoplasma y abundante citoplasma eosinofílico o mucinoso. Se asocian más frecuentemente con metástasis ganglionares y con un pobre pronóstico.

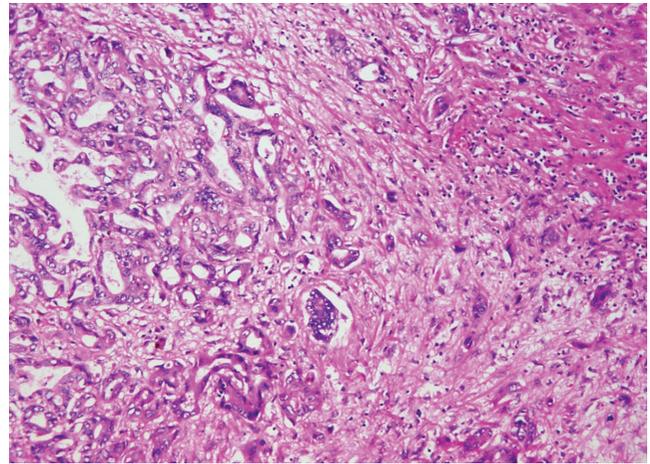


Figura 3. Colangiocarcinoma de tipo colangiolar, proliferación de glándulas tumorales rodeadas por escaso estroma (H&E 20X).

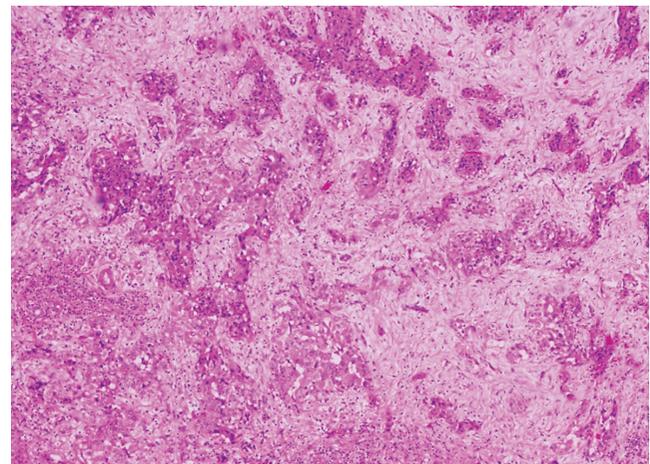


Figura 4A. Colangiocarcinoma convencional, glándulas dispersas rodeadas por abundante estroma desmoplásico (H&E 10X).

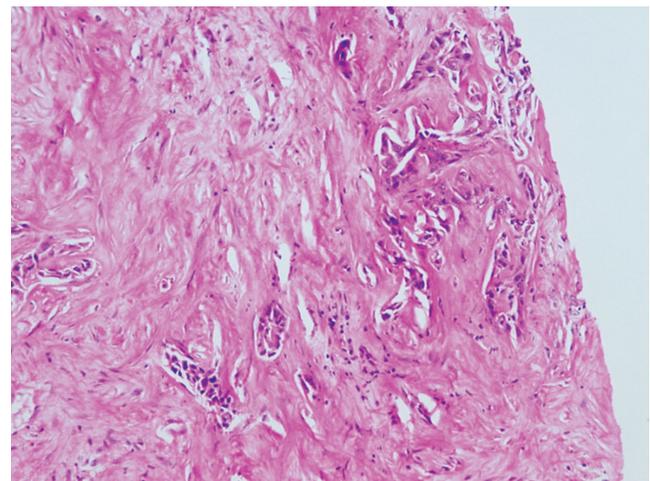


Figura 4B. Escasa población de glándulas tumorales y estroma poco celular muy desmoplásico (H&E 40X).

En los 2 tipos pueden observarse lesiones precursoras como neoplasia intraepitelial biliar (figura 5) y neoplasia papilar intraductal. El CCa se gradúa con base en el porcentaje de formación glandular (tabla 3), lo que corresponde igualmente a CCa bien, moderado y pobremente diferenciado.

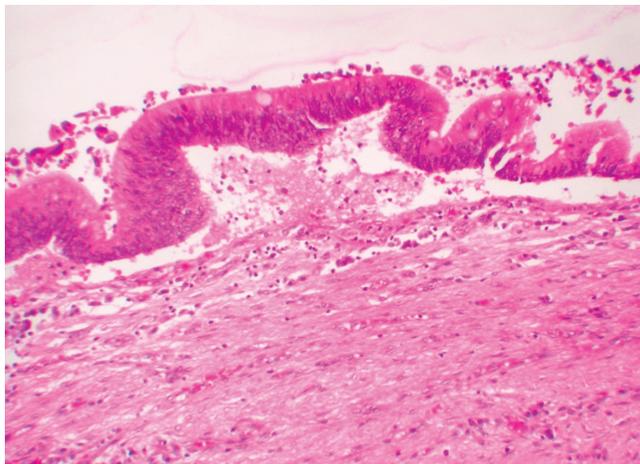


Figura 5. Neoplasia intraepitelial biliar. Células columnares altas con estratificación nuclear, preservación del citoplasma apical y ausencia de invasión estromal (H&E 20X).

Tabla 3. Graduación del colangiocarcinoma.

Grado	Porcentaje de formación glándulas tumorales
Grado I	Más del 95%
Grado II	50%-95%
Grado III	5%-49%
Grado IV	Menos de 5%

La principal dificultad diagnóstica se debe a que los adenocarcinomas metastásicos y cualquiera de las variantes de CCa son muy semejantes morfológicamente, por lo tanto, es aquí donde los estudios de inmunofenotipo pueden ser de mucha utilidad, en especial cuando no existe historia o antecedente de un adenocarcinoma extrahepático; sin embargo, no hay marcadores tumorales específicos para CCa, por lo que la combinación de 2 o más anticuerpos puede orientar la identificación del origen de un tumor intrahepático (12). También el inmunofenotipo puede ser útil para diferenciar el tipo de CCa intrahepático: cuando corresponde a una CCa del ducto biliar es típicamente negativo para N-cadherina y positivo para TFF1, S100P y AGR2, mientras que los de tipo colangiolar son positivos para N-cadherina y negativos para TFF1, S100P y AGR2 (15).

Puntos clave del diagnóstico

- Historia clínica e imágenes que descarten adenocarcinoma extrahepático, particularmente en otros sitios del

tracto gastrointestinal como vesícula biliar, estómago, vía biliar extrahepática o páncreas

- Reactividad (90% casos) para citoqueratinas 7 y 19 (figura 6)
- Reactividad (80%-85% casos) para el antígeno carcinoembrionario (CEA) policlonal y monoclonal en patrón de membrana (no canalicular), CA19-9, CD15, antígeno epitelial de membrana (EMA) expresado en la superficie luminal, MOC31
- Ocasional o ausencia de expresión (menos 20% casos) para citoqueratina 20, CA125, receptores estrogénicos

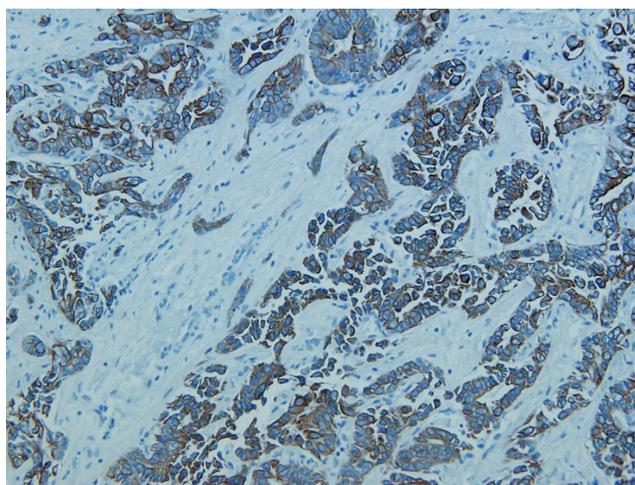


Figura 6. Estudio de inmunohistoquímica para CK7. Obsérvese la reactividad (coloración café) localizada en la membrana citoplasmática.

El CCa intrahepático es un tumor muy heterogéneo, por lo que se han generado subclasificaciones, tanto desde el punto de vista morfológico como molecular, que deben ser consideradas en la clínica, ya que es probable que cada una de ellas responda de manera diferente al tratamiento (3).

Se ha encontrado con frecuencia activación de mutaciones de KRAS y pérdida de función de las mutaciones de p53. Un análisis de secuenciación de ADN identificó mutaciones del KRAS y BRAF en el 22% y el 45% de tumores, y con menor frecuencia en EGFR, PIK3CA, NRAS y APC. El CCa de tipo colangiolar se ve con más frecuencia asociado con la hepatitis viral y la presencia de mutaciones de IDH1 o IDH2; el CCa de tipo biliar está asociado con litiasis y en el 23% de los casos se encuentran mutaciones del oncogén K-ras. La sobreexpresión de erbB-2 y COX-2 puede anunciar un evento carcinogénico temprano en el tracto biliar y se piensa que es importante para definir quimioprevención o terapia adyuvante en el CCa; también se ha demostrado sobreexpresión de CD151 y c-MET en CCa metastásicos e invasivos, pudiendo tener un potencial efecto como terapia objetivo. La expresión de factores de transcripción como HIF-1 α sirve como factor pronóstico

independiente de la sobrevida total y de la sobrevida libre de enfermedad, y se correlaciona con tumores en estadio avanzado, tumores grandes mayores de 4 cm o con invasión vascular y metástasis.

Estos hallazgos indican que las alteraciones genéticas pueden variar en forma importante, de acuerdo con cada asociación etiológica. Muy seguramente estudios moleculares y genómicos futuros ayuden a redefinir esta clasificación (3).

Pronóstico

El CCa tiene un curso natural muy agresivo, con una supervivencia media menor de 24 meses aun después de la cirugía potencialmente curativa en estadios tempranos. Actualmente, no existen terapias médicas curativas para CCa. Si no hay opción quirúrgica, la quimioterapia sistémica es el estándar de la práctica para los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, pero aun así la sobrevida es muy baja. El estroma desmoplásico puede impedir el acceso de los medicamentos al tumor y promover señales de supervivencia tumoral, y su heterogeneidad genética dificulta las opciones de tratamiento curativo.

Diagnóstico diferencial

Como se ha comentado, el adenocarcinoma metastásico es el principal diagnóstico diferencial a tener en cuenta; sin embargo, en el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta algunas otras entidades benignas muy semejantes morfológicamente como son el hemangioendelioma epitelioides, adenoma de los ductos biliares, adenofibroma biliar, microhamartomas biliares o complejos de Von Meyenburg, quistes peribiliares intrahepáticos y la hiperplasia multifocal de las glándulas peribiliares.

CISTOADENOCARCINOMA HEPATOBILIAR

Es una rara neoplasia epitelial quística mucinosa que ocurre en menos del 3% de los tumores malignos y que usualmente no muestra comunicación con los ductos biliares. Su diagnóstico preoperatorio es difícil, también es un adenocarcinoma de patrón papilar y originado en un cistoadenoma multilocular, con menos frecuencia de un quiste ductal unilocular, de crecimiento lento en un período de varios años.

Datos epidemiológicos

Aun cuando el rango de edad es amplio (24-90 años), es un tumor de adultos con una media de edad de 60 años; puede

ocurrir tanto en hombres como en mujeres, a diferencia de su contraparte benigna que se presenta casi exclusivamente en mujeres.

Etiología y patogénesis

Existen varias hipótesis al respecto: puede surgir de restos ectópicos de los conductos biliares embrionarios, de las glándulas peribiliares intrahepáticas o *de novo*. Se originan en los conductos biliares y se inducen por la isquemia, por carcinógenos o secundario a la transformación maligna de un cistoadenoma preexistente; esta última teoría está apoyada por el hecho de encontrar epitelio benigno dentro de los especímenes de resección de un cistoadenocarcinoma.

Datos clínicos

La presentación clínica varía significativamente desde pacientes asintomáticos, síntomas no específicos, dolor abdominal y distensión (55%-90%), y pruebas de función hepática alterada (hasta en el 20% de los pacientes); la ictericia obstructiva y colangitis son raras. Debido a lo singular de estas lesiones, es poco lo que se sabe respecto al pronóstico, además las tasas de recurrencia son bajas después del tratamiento quirúrgico adecuado (5%-10%). La enfermedad extrahepática no es común pero ocurre en un subgrupo de pacientes (menos del 20%) (16-18).

Aspectos morfológicos y fenotípicos

Se presenta como masas quísticas grandes, multiloculares, pueden tener áreas sólidas o polipoides protruyendo hacia la luz y con un contenido de aspecto mucinoso. Microscópicamente se caracterizan por formar estructuras glandulares tumorales que se disponen en patrón tubulopapilar, sólido o tubular, con células cuboidales o columnares productoras de mucina dispuestas en varias capas, con pérdida de la polaridad, mitosis y un estroma subepitelial que en las mujeres es de tipo ovárico densamente celular, con escasa cantidad de colágeno y fibras musculares lisas, mientras que en los hombres el estroma es más colagenoso. Aquellos tumores que tienen conexión con los ductos biliares, con ausencia de estroma subepitelial de tipo ovárico, pueden estar asociados con neoplasia intraductal papilar (IPN) (figuras 7A y B).

El estudio de inmunohistoquímica muestra epitelio tumoral con reactividad para citoqueratinas 7, 8 y 19, también hay expresión de CA125, CA19-9, EMA, CEA y el estroma de tipo ovárico α -inhibina, receptores de estrógenos y progesterona. Este patrón fenotípico no ayuda a distinguir entre una forma benigna de una maligna (4, 17).

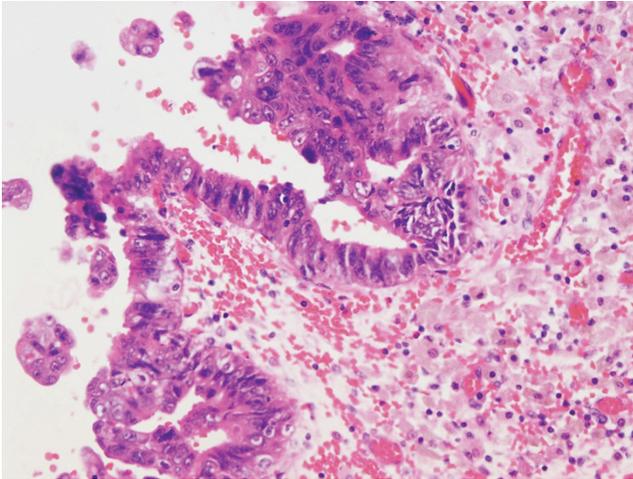


Figura 7A. Cistoadenocarcinoma biliar, células tumorales altas con marcada atipia nuclear (H&E 40X).

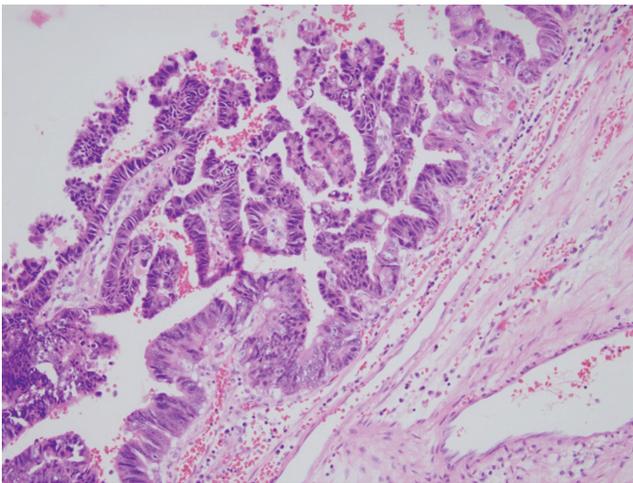


Figura 7B. Cistoadenocarcinoma con proliferación tubulopapilar de estructuras glandulares tumorales (H&E 20X).

Pronóstico y tratamiento

Los pacientes con cistoadenocarcinoma no invasivo tienen un pronóstico excelente si la resección es posible, mientras que los cistoadenocarcinomas invasivos tienen un comportamiento difícil de predecir; sin embargo, es mejor que el del CCA, con supervivencia entre 3 y 8 años luego del tratamiento quirúrgico. Varias series han informado que luego de una completa resección quirúrgica puede resultar una supervivencia en 5 años de 65% a 70%.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas hepáticas se incluye, desde el punto de vista clínico, los quistes simples, quistes parasitarios, neoplasias quísticas mucino-

sas, tumores metastásicos mucoproducentes, hemangioma, linfangioma, quiste hepático del intestino anterior, hamartoma mesenquimal y teratoma mucinoso (18).

Puntos clave del diagnóstico

- Estructuras quísticas revestidas por glándulas revestidas, a su vez, por células cuboidales o columnares productoras de mucina
- Patrón tubulopapilar, sólido o tubular
- Estroma subepitelial de tipo ovárico con expresión de α -inhibina, receptores de estrógenos y progesterona
- Expresión del epitelio tumoral para citoqueratinas, CEA, EMA, CA19-9

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE

Es un raro tumor vascular de variable potencial maligno, considerado de grado intermedio de malignidad y niveles variables de agresividad; está compuesto por células fusocelulares, dendríticas y epitelioideas que crecen a lo largo de estructuras vasculares existentes y neoformadas, las cuales se disponen en un estroma mixoide hialinizado.

Datos epidemiológicos y etiología

Es un tumor de baja incidencia, reportándose 1×100000 en la población general; es más frecuente en mujeres (60%) que en hombres (40%) y tiene un amplio rango de edad al momento de su presentación, ya que se encuentra entre los 12 y 86 años, con un promedio de 47 años.

La etiología de esta patología es desconocida pero se ha relacionado con el uso de anticonceptivos orales, traumatismo hepático, exposición al cloruro de vinilo y hepatitis B o C sin enfermedad hepática crónica ni cirrosis subyacente (19-21). Se han descrito alteraciones moleculares como la translocación $t(1, 3)(p36.3; q25)$ y la fusión génica WWTR1-CAMTA 1 (22).

Datos clínicos

Los síntomas son muy vagos e inespecíficos, en más del 40% de los casos su hallazgo es incidental: pueden presentarse pacientes con dolor abdominal, ictericia y ascitis, y complicarse con síndrome de Budd-Chiari o enfermedad venooclusiva.

Aspectos morfológicos y fenotípicos

Macroscópicamente, es una lesión nodular mal delimitada, no encapsulada, blanquecina, firme, con nódulos rojizos (figura 8), pueden ser lesiones solitarias o múltiples que

comprometen ambos lóbulos del hígado. Los tumores subcapsulares muestran umbilicación (4).

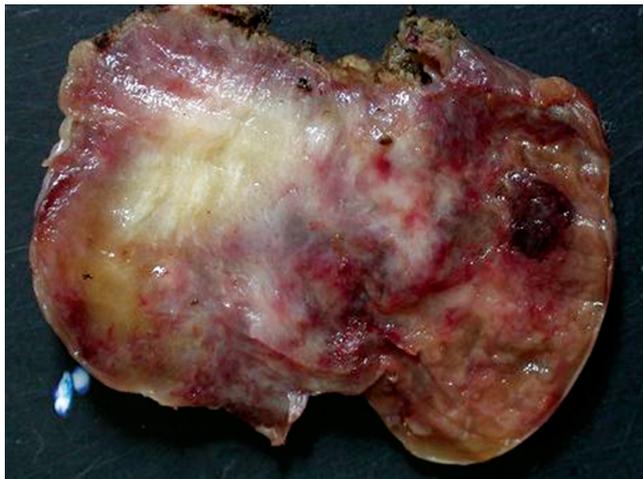


Figura 8. Imagen macroscópica de un hemangioendotelioma epitelioides. Masa no encapsulada con áreas blanquecinas y zonas rojizas.

El hemangioendotelioma epitelioides hepático tiene varios aspectos morfológicos que se relacionan con el patrón de crecimiento del componente celular y del estroma, muestra proliferación de células mesenquimales, epitelioides y dendríticas con núcleos pleomórficos, en parte organizados en áreas sólidas, en otras zonas sueltas donde los espacios vasculares están rodeados por una matriz extracelular muy característica, poco celular, en áreas hialinizadas y de apariencia eosinofílica o con estroma fibroso y desmoplasia. El citoplasma de las células es vacuolado, dando un aspecto que semeja células en anillo de sello que corresponden a luces intracitoplasmáticas, algunas de ellas contienen hematíes (figura 9). Hay nódulos con crecimiento intravascular caracterizado por tapones sólidos, polipoides o con proyecciones en penacho o células dispersas en el estroma fibroso. Las células tumorales invaden los sinusoides hepáticos causando atrofia hepatocitaria. Usualmente no hay mitosis o son muy escasas (21, 22).

Los estudios de inmunohistoquímica, aun cuando no ayudan a diferenciar entre una lesión quística mucinosa benigna o maligna, expresan marcadores de inmunofenotipo como son CD10, CD34 (figura 10), CD31, ERG, factor VIII; algunas células tumorales son positivas para citoqueratina 7, 18 y podoplanin (D2-40), y hay baja actividad proliferativa para Ki-67 (4, 23).

Pronóstico y tratamiento

Es un tumor de lenta progresión, con un potencial maligno impredecible; su pronóstico depende de la extensión de la enfermedad al momento de la presentación. La enferme-

dad limitada intrahepática ocurre en menos del 10% de los pacientes, y estos son candidatos para resección o trasplante hepático; en el 90% de los pacientes, la enfermedad es multifocal y bilobar y entre el 27% y 45% de ellos presentan compromiso metastásico, siendo los huesos y pulmón los más afectados (4, 22).

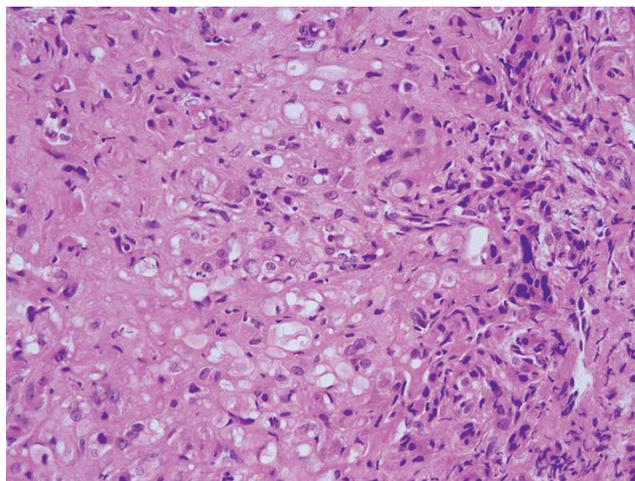


Figura 9. Hemangioendotelioma epitelioides, con proliferación de células epitelioides, de amplio citoplasma rosado (H&E 20X).

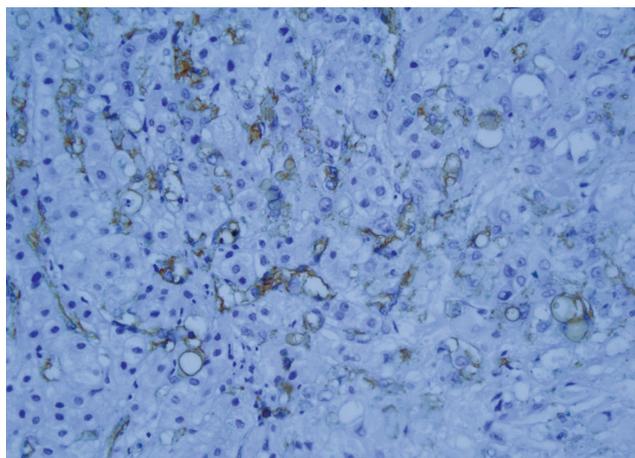


Figura 10. Estudio de inmunohistoquímica para CD34. Reactividad de las células tumorales (coloración café) demostrando el fenotipo vascular.

Diagnóstico diferencial

Los principales imitadores de este tumor son el colangiocarcinoma, angiosarcoma, carcinoma hepatocelular y adenocarcinoma metastásico.

Puntos clave del diagnóstico

- Identificar los 3 tipos celulares: mesenquimales, epitelioides y dendríticas (semejan células en anillo de sello)

- Matriz extracelular eosinofílica, hialinizada o con marcada desmoplasia
- Ausencia o muy escasas mitosis
- Reactividad de marcadores vasculares: factor VIII (99%), CD34 (94%), CD31 (86%), ERG (97%)
- Reactividad focal para citoqueratinas 7 y 18
- Reactividad podoplanin (D2-40) y CD10

ANGIOSARCOMA

Es el sarcoma hepático más común, originado en células endoteliales y altamente agresivo, aun cuando su ocurrencia es baja y representa menos del 2% de todos los tumores primarios.

Datos epidemiológicos y etiología

La incidencia y prevalencia en el mundo occidental se estima en 0,5 a 1 por millón y 0,14-0,25 por millón, respectivamente. Usualmente se desarrolla durante la sexta y séptima décadas de la vida, y es más frecuente en los hombres, en una relación hombre:mujer de 3:1 (24, 25). Es inusual su presentación en jóvenes y niños (26).

En la mayoría de los casos la etiología es desconocida, pero en menos de la mitad están asociados con etiologías específicas, incluyendo exposición al cloruro de vinilo, arsénico inorgánico, sulfato de cobre, pesticidas órgano fosforados, thorotrast, esteroides androgénicos y anabólicos; algunos casos pueden estar asociados con cirrosis alcohólica o hemocromatosis (26, 27). Mutaciones en el gen TP53 se han asociado con la exposición al cloruro de vinilo, y las mutaciones del KRAS son comunes tanto en los angiosarcomas esporádicos como en los asociados con thorotrast y cloruro de vinilo (4, 25-29).

Manifestaciones clínicas

Es un tumor difícil de diagnosticar debido a su presentación clínica inespecífica. En la mayoría de los casos presenta síntomas y signos de enfermedad hepática como hepatomegalia, ascitis, dolor abdominal y alteración de la función hepática; el abdomen agudo con hemoperitoneo por ruptura tumoral puede presentarse hasta en el 15% y es menos frecuente aun su presentación como una falla aguda fulminante. La mayoría de los casos se identifican en etapas avanzadas o en enfermedad metastásica (25, 26).

Aspectos morfológicos y fenotípicos

El compromiso macroscópico del angiosarcoma es una masa mal definida de color gris blanquecino, con áreas

hemorrágicas, cavidades quísticas llenas de sangre usualmente multifocal; compromete ambos lóbulos e incluso todo el parénquima (figura 11).

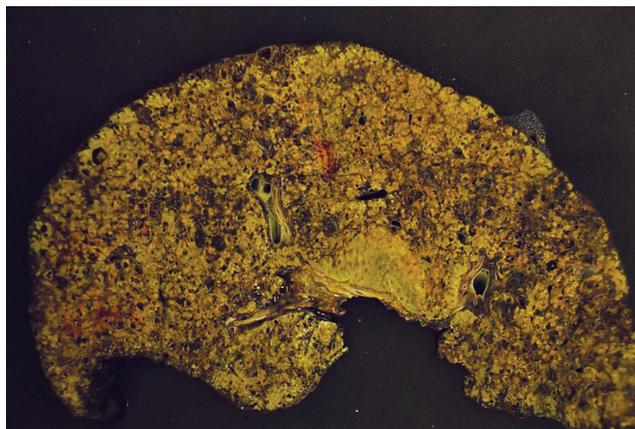


Figura 11. Imagen macroscópica de un angiosarcoma. Se observan múltiples espacios quísticos ocupados por sangre.

Las células tumorales endoteliales se disponen a lo largo de los canales vasculares, son células fusocelulares o redondeadas, a veces pleomórficas, multinucleadas e hipercromáticas, con frecuentes mitosis (figura 12A) y se disponen en un patrón de crecimiento sinusoidal. También comprometen vénulas hepáticas y portales, que progresivamente producen atrofia de las células hepáticas, con disrupción y formación de grandes canales vasculares que se llenan de células tumorales, a veces con proyecciones polipoides o papilares que se rodean de escaso estroma fibroso; en ocasiones el patrón es difuso, con pequeños espacios ocupados por hematíes (figuras 12 B y C) (24, 27).

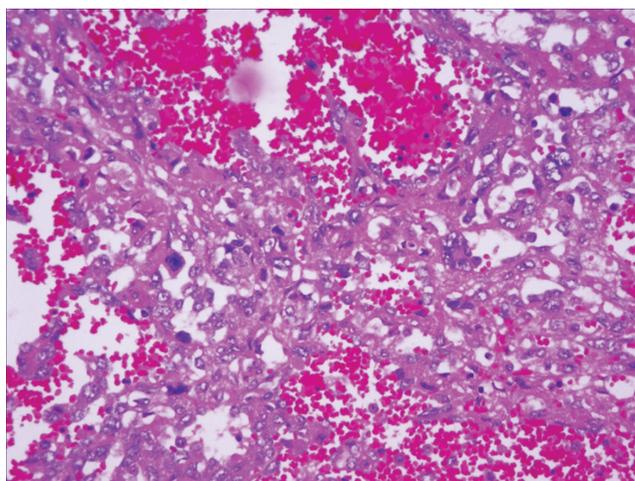


Figura 12A. Angiosarcoma mostrando espacios quísticos llenos de hematíes y revestidos por células endoteliales atípicas, de núcleos grandes, pleomórficos (H&E 20X).

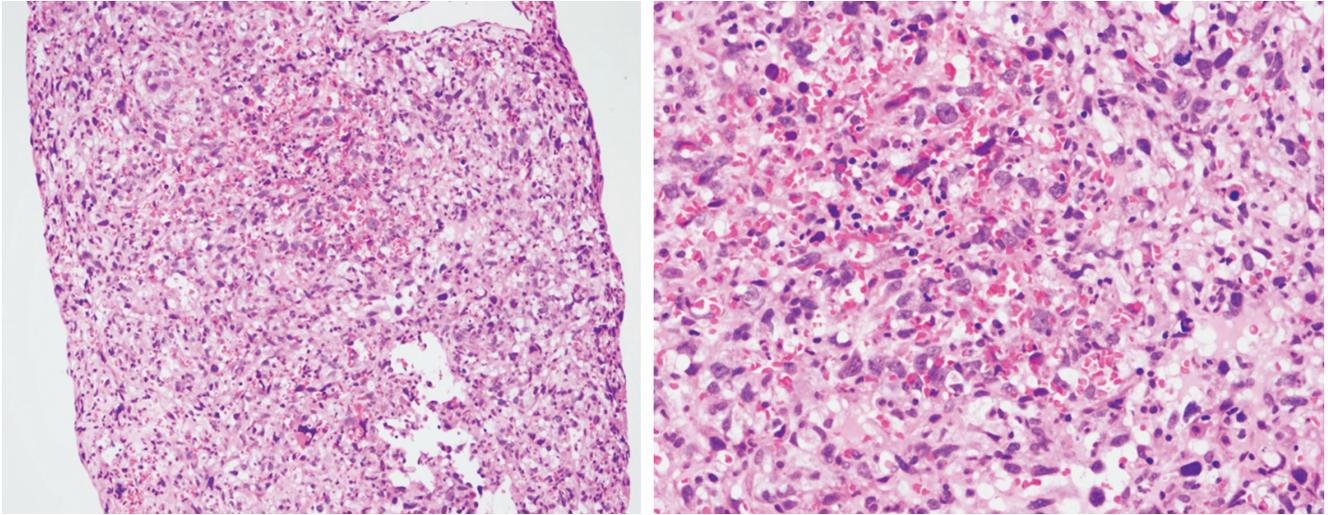


Figura 12B y C. Imagen de un angiosarcoma en biopsia hepática. Marcada atipia celular en un patrón difuso, con pequeños espacios ocupados por hematíes (H&E 20X y 40X).

Los estudios de inmunohistoquímica pueden ayudar a confirmar el fenotipo endotelial de las células tumorales al mostrar reactividad para el factor VIII, CD31 y CD34 (figuras 13 y 14). Hasta en el 40% de los casos hay expresión aberrante para las citoqueratinas AE1/AE3 y el CAM 5.2, que en ocasiones puede dificultar el diagnóstico (24-29).

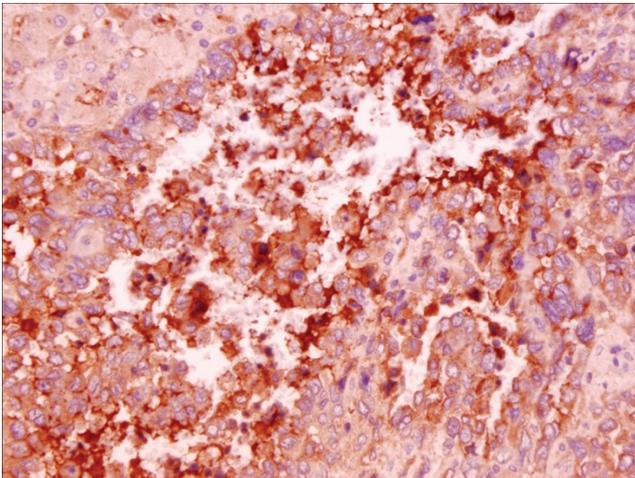


Figura 13. Estudio de inmunohistoquímica para factor VIII con reactividad intensa de células tumorales. Imagen que corresponde a lo descrito en la Figura 12A.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es muy pobre, la mayoría de los pacientes tienen un rápido deterioro y mueren en menos de 12 meses después del diagnóstico por falla hepática o sangrado

masivo abdominal (4). La mejor opción es el tratamiento quirúrgico más radioterapia, cuando es resecable, aunque la recurrencia es frecuente. El rol de la quimioterapia no está bien definido; existen varios reportes de casos de trasplante hepático pero ninguno de ellos ha demostrado buenos resultados (25, 29).

Diagnóstico diferencial

El angiosarcoma primario hepático no puede ser diferenciado de un angiosarcoma metastásico, solo la historia clínica y la ausencia de angiosarcoma extrahepático lo confirma. Tumores vasculares como hemangioendelioma epitelioido o el sarcoma de Kaposi son los que causan más problema diagnóstico. Otros sarcomas que usualmente son metastásicos al hígado, como el fibrosarcoma y leiomiomasarcoma, pueden tener imagen semejante, pero la inmunohistoquímica es una herramienta fundamental para demostrar el fenotipo tumoral (4, 24, 29).

Puntos clave del diagnóstico

- Crecimiento tumoral con patrón sinusoidal y destrucción acinar
- Atipia marcada en células endoteliales, multinucleación
- Presencia de mitosis
- Presencia de hematíes en los vasos neoplásicos
- Ausencia de matriz extracelular
- Reactividad factor VIII (80%-90%), CD34 (75%) y CD31 (30%)

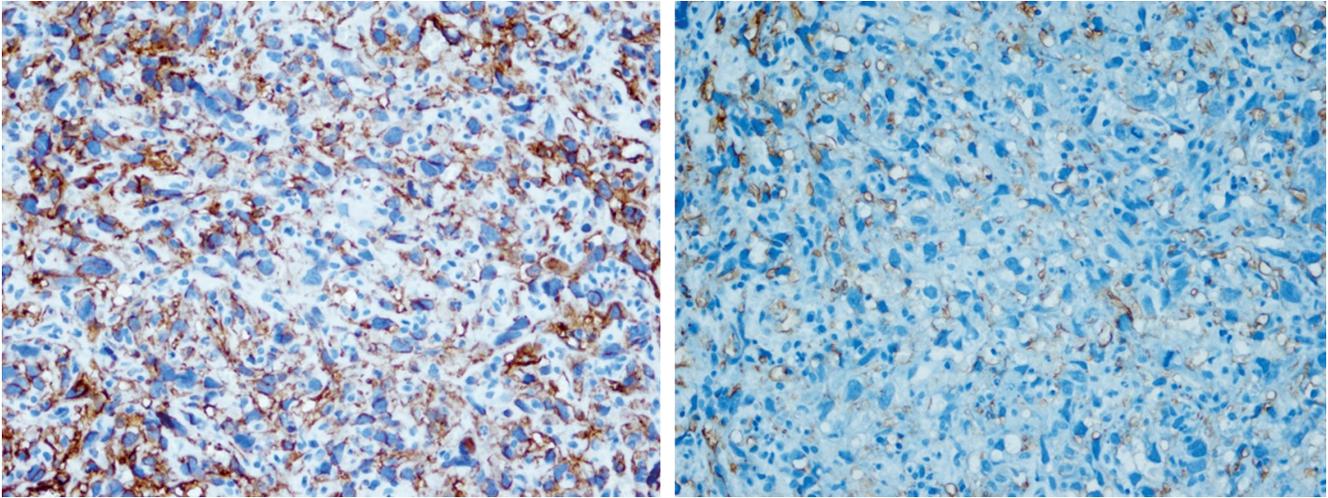


Figura 14. Estudio de inmunohistoquímica para CD34 y CD31, correspondiente a la biopsia de la Figuras 12B y C.

CONCLUSIÓN

Los tumores hepáticos malignos son neoplasias agresivas, algunos frecuentemente acompañados de enfermedad hepática crónica subyacente y preceden el desarrollo del cáncer; además, suelen crear un microambiente que favorece el proceso oncogénico. La heterogeneidad morfológica, fenotípica y molecular explica su comportamiento y dificulta igualmente el diagnóstico y manejo de estos pacientes. Se han realizado múltiples esfuerzos para mejorar su conocimiento; la secuenciación de próxima generación ha acrecentado enormemente la comprensión del desarrollo del cáncer hepático, creando un mapa detallado de las alteraciones genéticas e identificando cambios somáticos que pueden contribuir al desarrollo de futuros y nuevos enfoques terapéuticos en neoplasias de pobre pronóstico como son los tumores malignos hepáticos.

REFERENCIAS

1. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: A compact review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2008;14(42):6458-66.
2. Mosconi S. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2009;69:259-70.
3. Rizvi S, Borad MJ, Patel T, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: Molecular pathways and therapeutic opportunities. *Semin Liver Dis.* 2014;34(4):456-64.
4. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (editors). *WHO Classification of tumours of the digestive system.* Lyon, France: IARC; 2010.
5. Tushar P. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(1):33-42.
6. Shin HR. Epidemiology of cholangiocarcinoma: An update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 2010;101:579-85.
7. Villaveces VA, López R. Orthotopic liver transplantation for biliary atresia complicated by incidental cholangiocarcinoma: Case report and literature review. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2012;55(3):336-7.
8. Mosconi S. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hemat.* 2009;69:259-70.
9. Leong T, Wannakrairo P, Lee ES, Leong A. Pathology of cholangiocarcinoma. *Curr Diag Path.* 2007;13:54-64.
10. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the US: A true increase? *J Hepatol.* 2004;40:472-7.
11. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24:115-24.
12. Goodman ZD. Neoplasms of the liver. *Modern Pathol.* 2007;20:S49-60.
13. Liao JY. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: Etiological, clinicopathological, and molecular features. *Modern Pathol.* 2014;27:1163-73.
14. Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol.* 2010;2(12):419-27.
15. Dabbs DJ, Geisinger KR, Ruggiero F, Raab SS, Nalesnik M, Silverman JF. Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of malignant liver tumors. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:494-8.
16. Mosnie JF. N-cadherin serves as diagnostic biomarker in intrahepatic and perihilar cholangiocarcinomas. *Modern Pathol.* 2009;22:182-90.
17. Zen Y, Pedica F, Patcha VR, Capelli P, Zamboni G, Casaril A, et al. Mucinous cystic neoplasms of the liver: A clinicopathological study and comparison with intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *Modern Pathol.* 2011;24:1079-89.

18. Lee CW, Tsai HI, Lin YS, Wu TH, Yu MC, Chen MF. Intrahepatic biliary mucinous cystic neoplasms: Clinicoradiological characteristics and surgical results. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:67-75.
19. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Anders R, Adams RB, Bauer TW, et al. Cystic neoplasms of the liver: biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2014;218(1):119-28.
20. Baron PW, Amankonah T, Cubas RF, Kore AH, Elihu A, de Vera ME, et al. Diffuse hepatic epithelioid hemangioendothelioma developed in a patient with hepatitis C cirrhosis. *Case Rep Transplant.* 2014;2014:694903.
21. Zhao XY, Rakhda MI, Habib S, Bihi A, Muhammad A, Wang TL et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A comparison of Western and Chinese methods with respect to diagnosis, treatment and outcome. *Oncol Lett.* 2014;7:977-83.
22. Campionea S, Cozzolino I, Mainenti P, D'Alessandro V, Vetrani A, D'Armiento M. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: Pitfalls in the diagnosis on fine needle cytology and "small biopsy" and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2015;211:702-5.
23. Weinreb I, Cunningham KS, Perez-Ordoñez B, et al. CD10 is expressed in most epithelioid hemangioendotheliomas: A potential diagnostic pitfall. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(12):1965-8.
24. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, et al. Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin Liver Dis.* 2008;28(3):302-14.
25. López R, Castro-Villabón D, Álvarez J, Vera A, Andrade R. Hepatic angiosarcoma presenting as acute liver failure in young adults. Report of two cases and review of literature. *Case Reports in Clin Med.* 2013;2:439-44.
26. Srinivasa S, Lee WG, Aldameh A, Koea JB. Spontaneous hepatic hemorrhage: A review of pathogenesis, etiology and treatment. *HPB (Oxford).* 2015 Aug 7. doi: 10.1111/hpb.12474.
27. Deyrup AT, Miettinen M, North PE, Khoury JD, Tighiouart M, et al. Angiosarcomas arising in the viscera and soft tissue of children and young adults. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:264-9.
28. Wiland HO, Pai RK, Purysko AS. Hepatic angiosarcoma mimicking sinusoidal obstruction syndrome/venoocclusive disease: A pathologic-radiologic correlation. *Ann Diagn Pathol.* 2012;16: 275-9.
29. Zhu YP, Chen YM, Matro E, Chen RB, Jiang ZN, Mou YP, et al. Primary hepatic angiosarcoma: A report of two cases and literature review *World J Gastroenterol.* 2015;21(19):6088-96.