

CARCINOMA SARCOMATOIDE HEPÁTICO PRIMARIO METASTÁSICO, UNA NEOPLASIA INFRECUENTE

DARÍO A. RUEDA¹, FLORENCIA ANTINUCCI², MARCELO F. AMANTE³, CARLOS A. BAS¹

¹Instituto de Oncología, ²Servicio de Hepatología, ³Servicio de Anatomía Patológica,
Hospital Alemán de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Darío A. Rueda, Instituto de Oncología, Hospital Alemán, Juncal 2450, 1425 Buenos Aires, Argentina

E-mail: darioalvarorueda@gmail.com

Recibido: 13-IX-2023

Aceptado: 16-X-2023

Resumen

El carcinoma sarcomatoide primario hepático es un tumor agresivo que representa el 0.4-0.7% de todas las neoplasias primarias hepáticas. Se asocia a hepatopatía por virus hepatotropos, es más prevalente en la población asiática y en su histología se evidencian componentes de carcinoma y sarcoma. No posee características clínicas ni imagenológicas patognomónicas y su diagnóstico se realiza en base a los hallazgos de la anatomía patológica e inmunohistoquímica. La cirugía en estadio localizado representa la única modalidad terapéutica con impacto en la supervivencia. Reportamos el caso de una paciente de 72 años, coreana, con antecedentes de hepatopatía crónica por virus B, a quien se le diagnosticó un carcinoma sarcomatoide hepático primario con metástasis ósea y ganglionares.

Palabras clave: hígado, carcinoma sarcomatoide, patología, mortalidad, terapéutica

Abstract

Primary hepatic sarcomatoid carcinoma, an unusual case

Primary hepatic sarcomatoid carcinoma is a very aggressive tumor, representing 0.4-0.7% of all primary hepatic neoplasms. The disease is associated with liver disease due to hepatotropic viruses and is more prevalent in Asians. Histology shows sarcomatous and carcinoma components. It does not have pathognomonic clinical

or imaging characteristics and its diagnosis is based on the pathological and immunohistochemistry findings. Surgery could prolong survival in localized stages. We report the case of a 72-year-old Korean patient with a history of chronic liver disease due to B virus, who was diagnosed with primary hepatic sarcomatoid carcinoma with bone and lymph node metastases.

Key words: liver, sarcomatoid carcinoma, pathology, mortality, therapeutics

El carcinoma sarcomatoide hepático primario (CSHP) es una neoplasia muy infrecuente, agresiva y de rápida progresión, compuesta de células epiteliales malignas y células fusiformes sarcomatoides¹⁻⁴.

En el año 2000 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al CSHP como un tumor con componentes carcinomatosos y sarcomatosos, siendo este último de morfologías fusiformes a epitelioides, con positividad por inmunohistoquímica de marcadores epiteliales y mesenquimales^{1,5}. Las células del componente sarcomatoso son atípicas debido a su dediferenciación, pero si el componente sarcomatoso posee características de condrosarcoma, rhabdomyosarcoma, u otros sarcomas, el tumor se denomina carcinosarcoma^{1,3,4}.

Este tumor usualmente se presenta asociado a hepatocarcinoma, siendo una rareza su presentación de forma primaria².

No tiene características clínicas, serológicas ni imagenológicas que sean patognomónicas, y su patogénesis aún no se ha dilucidado. Sus características moleculares se desconocen, y es la anatomía patológica la única herramienta para su diagnóstico¹.

En cuanto a su tratamiento, la evidencia existente deriva de reportes de casos y de revisiones retrospectivas, siendo la cirugía en estadios localizados la única modalidad terapéutica que logra prolongar la supervivencia^{1,2,6}.

Se presenta el caso de una mujer coreana con hepatopatía crónica por virus B a quien se le diagnosticó un carcinoma sarcomatoide hepático primario metastásico, y se realiza una revisión de la literatura.

Caso clínico

Mujer de 72 años, oriunda de Corea del Sur, que comenzó 4 meses antes con dolor en hipocondrio derecho asociado a astenia, anorexia y en el último mes dolor lumbar.

Tenía antecedentes de hepatitis B en estadio de infección crónica con antígeno e negativo; en los últimos dos años no había asistido a controles.

En su familia, una hija tuvo hepatitis B crónica y falleció por hepatocarcinoma; su padre tuvo cirrosis alcohólica y falleció por un tumor hepático.

Su performance estatus por ECOG era de 2. Al examen físico presentaba ictericia de piel y mucosas, y hepatomegalia no dolorosa.

En el laboratorio presentaba hemoglobina 11.5 g/dL, plaquetas 128 000/mm³, bilirrubina total 13.8 mg/dL, bilirrubina directa 13.3 mg/dL, GOT 204 UI/L, GPT 199 UI/L, FAL 597 UI/L, GGT 2460 UI/L, albumina 4.45 g/dL, tiempo de protrombina 72%, CA19-9 81U/ml, AFP 3.7 ng/mL, CEA 2.5 ng/mL. La carga viral de hepatitis B (DNA) 16 100 UI/ml, HBsAg 9 UI/ml, HBeAg no reactivo, AntiHBeAg reactivo y Anti HBsAg no reactivo.

En la resonancia magnética se observó en el hígado hipertrofia del lóbulo caudado y ensanchamiento de cisuras, con una tumoración de 89 mm por 109 mm en segmentos IVa, VIII y VII, con nódulos adyacentes, múltiples adenomegalias en el hilio hepático, inter cavo aórtico, retrocavo, para aórtico izquierdo y en la unión esofagogástrica (Fig. 1A).

En el PET se observó la gran tumoración hepática hipermetabólica con alto contenido necrótico, con secundarismo ganglionar supra e infra diafragmático y óseo en cuerpo vertebral T4 (Fig. 1B).

Se le realizó una biopsia hepática percutánea guiada por ecografía con aguja trucut. El informe de patología describió infiltración de células con marcado pleomorfismo nuclear, fusiformes y epiteloideas, de escaso citoplasma y nucléolo evidente, dispuestas en nidos y playas (Fig. 2A). Por inmunohistoquímica se informó AE1/AE3 y vimentina positivo difuso, negatividad para CK7, CA19-9, Hepar1, GPC3, CK19, CDX2 y CK20 (Fig. 2B y 2C). Presentó expresión nuclear intacta de proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2).

Figura 1 | A: RM: tumoración que abarca los segmentos IVa, VIII y VII, de 89 mm por 109 mm, con realce en fase arterial periférico, nódulo adyacente de similares características. B: PET: lesión hipermetabólica que abarca la totalidad del cuerpo vertebral T4, gran tumoración hepática hipermetabólica con necrosis central y conglomerado ganglionar retroperitoneal hipermetabólico

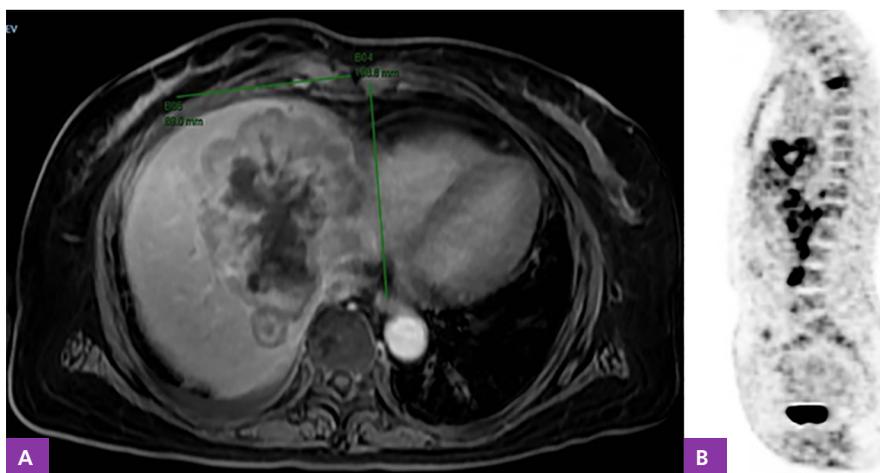
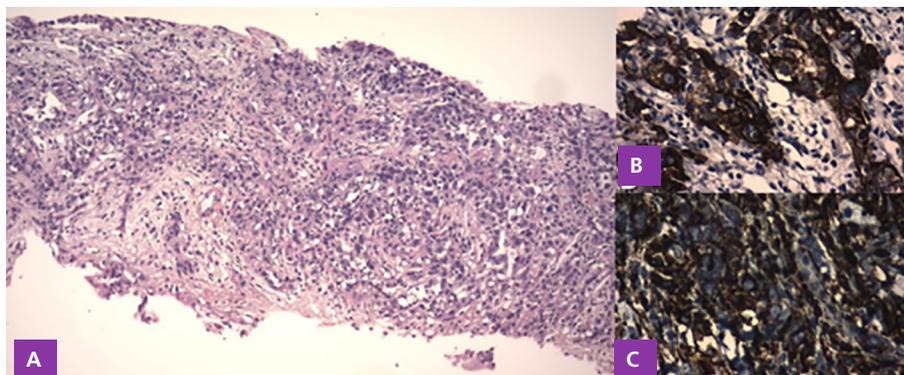


Figura 3 | A: Carcinoma sarcomatoide HE - 100X: Se observa una proliferación fusocelular y epitelioide que muestra marcada anaplasia. B: Carcinoma sarcomatoide - AE1/AE3 - 400X: Positividad para citoqueratinas en células tumorales. C: Carcinoma sarcomatoide - Vimentina - 400X: Positividad para vimentina en células tumorales



Por la ictericia obstructiva por compresión tumoral se le colocó un *stent* biliar con posterior descenso de los valores de bilirrubina y transaminasas. Recibió radioterapia antálgica en la vértebra T4.

Con el diagnóstico de carcinoma sarcomatoide indiferenciado primario de hígado metastásico inició tratamiento con sorafenib, en base a evidencia derivada de reportes de casos¹⁻¹³. Dos semanas antes había empezado entecavir para el virus de la hepatitis B.

Al mes de iniciado sorafenib a 600mg día, presentó petequias en extremidades y tronco con deterioro del *performance estatus*, en el laboratorio se evidenció plaquetopenia y elevación de transaminasas grado 3. El sorafenib fue suspendido y la paciente continuó con cuidados paliativos falleciendo a las dos semanas.

Se cuenta con el consentimiento informado firmado por la hija de la paciente.

Discusión

El carcinoma sarcomatoide (CS) es un tumor infrecuente, que puede aparecer en cualquier órgano de la economía, usualmente en el pulmón y la vejiga. Cuando aparece en el hígado, usualmente coexiste con hepatocarcinoma y colangiocarcinoma intrahepático^{4,7}.

El CSHP representa el 0.4-0.7% de las neoplasias primarias del hígado^{3,4}. Es por ello que no existen guías para el manejo de esta enfermedad. Hasta la fecha existen, menos de 100 casos publicados en la literatura inglesa desde 1994, la gran mayoría de origen asiático^{2,3,8}. Tiene un

pronóstico desfavorable debido al rápido crecimiento tumoral y a la presencia de metástasis^{1,4,8}.

Esta entidad tiene mayor prevalencia en China, República de Corea y Japón^{1,2,9}. En la serie de Wei Ji, de 136 casos analizados, el 95,6% fueron pacientes de origen asiáticos, 4.4% europeos, y no hubo pacientes de América¹. En un trabajo retrospectivo de Chile, de 25 pacientes analizados con neoplasias hepáticas no hepatocarcinoma no colangiocarcinoma en el transcurso de 17 años, hubo un solo caso de CSHP¹⁰.

El CSHP aparece con más frecuencia a los 55 años, afecta más a varones y puede tener asociación con infección por virus de la hepatitis B o C^{1,4,9}. Usualmente asienta sobre hepatopatías crónicas o hígados cirróticos^{1,4,9}.

El CSHP constituye un diagnóstico desafiante para los patólogos, pues plantea el diagnóstico diferencial con otros sarcomas primarios o sarcomas metastásicos^{1,2,4}.

El componente de CS está estrechamente relacionado con una biología tumoral más agresiva, metástasis más frecuentes, menor resecabilidad y recurrencia posoperatoria frecuente. El componente del sarcoma consta de células pobremente diferenciadas que crecen rápidamente con nuevos vasos sanguíneos, que no logran suplir adecuadamente al tumor en rápido crecimiento, lo que produce necrosis intratumoral⁷.

Los CSHP tienen en promedio 8-10 cm de diámetro y pueden presentar nódulos satélites^{1,9,11,12}.

En los estudios de imágenes, se evidencia mayor compromiso del lóbulo hepático derecho, como masas hipo vasculares subcapsulares, con densidad heterogénea por la presencia de necrosis o hemorragias, con realce periférico en anillo, fenómeno de *wash out*, lo cual puede simular un CC^{11,12}. La ausencia de realce interno debido a la necrosis, hace que se confundan fácilmente con un absceso hepático^{1,9}.

En el laboratorio puede haber elevación del CA19-9 y AFP^{1,9,11}.

Al igual que la mayoría de las series publicadas, nuestra paciente era de origen asiático, tenía hepatopatía crónica por virus B, la tumoración hepática media 10 cm aproximadamente y solo se evidenció elevación del CA19-9.

Debido a la rareza de esta neoplasia, no existen recomendaciones basadas en la evidencia en cuanto el tratamiento. La cirugía es la única opción de tratamiento más eficaz y que prolonga la sobrevida global^{1,3,4,8}.

Los pacientes que presentan CSHP avanzado al diagnóstico inicial, o que recurren después de la cirugía, tiene un pronóstico desalentador, con una mediana de sobrevida de menos de 6 meses. En este escenario se han utilizado distintos esquemas de quimioterapia combinadas y sorafenib. Los esquemas más usados son gemcitabina combinada con paclitaxel, gemcitabina combinada con cisplatino y epirrubicina combinada con cisplatino, con resultados poco alentadores. Apatinib, un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular es efectivo tanto para el cáncer primario de hígado avanzado como para el carcinosarcoma. Pero no hay datos suficientes para determinar si el tratamiento con apatinib

produce un beneficio clínico para los pacientes con CSPH^{1,13,14}.

Existe evidencia derivada de reportes de casos que demuestran que el empleo de inhibidores de puntos de control, como nivolumab solo o combinado con apatinib pueden conseguir mayor tasa de respuesta y duración de respuesta en pacientes que tienen positividad de PDL 1^{13,14}. Uno de los casos tratado con nivolumab logró respuesta completa después del segundo ciclo, y debió ser finalizado a la sexta dosis por neumotoxicidad¹³.

En nuestra paciente, por edad y fragilidad clínica, decidimos no emplear quimioterapia a base de platino, y optamos por sorafenib en primera línea. No se pudo realizar estudios de secuenciación genómica ni determinación de PDL 1.

El carcinoma sarcomatoide hepático es una neoplasia infrecuente, pero de comportamiento muy agresivo. Afecta con más frecuencia a la población asiática y a personas con antecedentes de hepatitis por virus hepatotropos. La anatomía patológica continúa siendo pilar fundamental para establecer su diagnóstico definitivo. En la enfermedad metastásica, esta entidad presenta un pronóstico desfavorable. Se han empleado distintos esquemas de quimioterapia con platino y taxanos, inhibidores de tirosina quinasa como sorafenib con resultado poco alentadores. Con el uso de inhibidores de punto de control inmunitario y nuevos inhibidores de tirosina quinasa el pronóstico de esta entidad podría mejorar.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Ji W, Xing Y, Ma J, et al. Primary liver sarcomatoid carcinoma: a case series and literature review. *J Hepatocell Carcinoma* 2021; 8: 1117-27.
2. Giunchi F, Vasuri F, Baldin P, Rosini F, Corti B, D'Errico-Grigioni A. Primary liver sarcomatous carcinoma: report of two cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2013; 209: 249-54.
3. Lu J, Zhang J, Xiong XZ, et al. Primary hepatic sarcomatoid carcinoma: clinical features and prognosis of 28 resected cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 1027-35.
4. Wang QB, Cui BK, Weng JM, Wu QL, Qiu JL, Lin XJ. Clinicopathological characteristics and outcome of primary sarcomatoid carcinoma and carcinosarcoma of the Liver. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:1715-26.
5. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH TN. WHO Classification of tumours of the digestive system. WHO 2010; 3: 1-418

6. Lao XM, Chen DY, Zhang YQ, et al. Primary carcinosarcoma of the liver: clinico pathologic features of 5 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 817-26.
7. Ma S, Li C, Ma Y, Wang X, Zhang D, Lu Z. A retrospective study on the clinical and pathological features of hepatic sarcomatoid carcinoma: fourteen cases of a rare tumor. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e30005.
8. Kan A, Guo R-P. The prognosis of subsequent surgical treatment in patients with sarcomatoid carcinoma in the liver: a retrospective study. *Int J Surg* 2018; 55: 145-51.
9. Eriguchi N, Aoyagi S, Okuda K, et al. Unusual liver carcinomas with sarcomatous features: analysis of four cases. *Surg Today* 2001; 31: 530-3.
10. Araneda G, Poniachik R, Freundlich A, Carreño L, Poniachik J. Primary malignant hepatic tumors other than hepatocarcinoma or cholangiocarcinoma. A series of cases. *Rev Med Chil* 2019; 147: 751-4.
11. Shi D, Sun J, Ma L, Chang J, Li H. Clinical and imaging characteristics of primary hepatic sarcomatoid carcinoma and sarcoma: a comparative study. *BMC Cancer* 2020; 20: 977.
12. Shi D, Ma L, Zhao D, et al. Imaging and clinical features of primary hepatic sarcomatous carcinoma. *Cancer Imaging* 2018; 18: 36
13. Zhu SG, Li HB, Yuan ZN, et al. Achievement of complete response to nivolumab in a patient with advanced sarcomatoid hepatocellular carcinoma: a case report. *World J Gastrointest Oncol* 2020; 12: 1209-15.
14. Zhao L, Yang Y, Gao Q. Efficacy and safety of nivolumab plus apatinib in advanced liver carcinosarcoma: a case report. *Immunotherapy* 2019; 11: 651-6.