

# Protocolos de diagnóstico

## Protocolo y guía para el diagnóstico histopatológico de hepatocarcinoma

### Subprotocolo de Anatomía Patológica para un protocolo general hospitalario de hepatocarcinoma

F. Colina y C. Ibarrola

*Departamento de Anatomía Patológica. Hospital 12 de Octubre. Madrid*

#### INTRODUCCIÓN

Las pautas de actuación asistencial para tomar decisiones diagnósticas o terapéuticas se denominan protocolos y su objetivo es servir de guía para la evaluación del paciente con un determinado cuadro clínico. Se pretende garantizar al paciente el derecho a una actuación homogénea, dentro del mismo centro, sea cual sea el profesional que le atienda. El establecimiento de la secuencia precisa y detallada del proceso asistencial en una determinada patología debe basarse en el análisis de los conocimientos científicos del momento y en los recursos disponibles en el hospital.

En la elaboración de informes de patología quirúrgica necesariamente se está extendiendo el uso de subprotocolos prácticos (1, 2) cuya utilidad reside fundamentalmente en estandarizar y uniformizar la información derivada del estudio morfológico y formar parte de los protocolos hospitalarios que determinan las pautas generales de actuación ante un paciente con una enfermedad determinada.

Por otro lado, la inclusión del patólogo en los comités de calidad para el desarrollo de los protocolos hospi-

talarios es insoslayable, especialmente en los protocolos de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oncológicas. La colaboración del patólogo en la cadena del proceso diagnóstico y terapéutico comienza al decidir cuándo hay indicación de estudio morfológico (¿es esperable una información útil?) y cuál es el espécimen a obtener del paciente con una sospecha clínica indicativa de citología; punción-aspiración con aguja fina (PAAF), microbiopsia, biopsia percutánea o biopsia a cielo abierto.

La nomenclatura elegida debe ser homogénea y uniformemente utilizada intrahospitalariamente para evitar malentendidos que lleven a conductas distintas. La influencia del patólogo es absolutamente imprescindible a la hora de determinar la terminología a utilizar.

El presente protocolo nace del trabajo de los miembros de la Sección de Patología Digestiva del Departamento de Anatomía Patológica que forman parte de la Subcomisión de Tumores Digestivos del Hospital Universitario 12 de Octubre. Esta Subcomisión observó la variada pauta de actuación a que se sometía a los enfermos con diagnóstico de "nódulo hepatocelular sospechoso" según la asistencia prestada se realizase en uno u

otro de los Servicios Clínicos implicados en el diagnóstico y la terapéutica de este tipo de tumor. Entre los 3063 tumores atendidos en este hospital durante 1999, nuestro registro recogió 78 tumores hepáticos primitivos. El hígado fue el órgano receptor en el que se diagnosticaron 28 metástasis de entre las 104 malignidades registradas como "tumor primario desconocido". Con el objetivo de alcanzar una uniformidad de actuación en estos grupos de pacientes, se elaboró por consenso entre los facultativos vocales un algoritmo gráfico estructurado con lógica clínica (Fig. 1) a través de reuniones quincenales sucesivas durante un año. Cada facultativo especialista elaboró un subprotocolo en el área de su competencia que explicaba cada escalón. Cada subprotocolo incluía una primera parte para información y uso general por los facultativos y una parte para uso interno de cada Departamento, Servicio o Sección por los que pasan estos enfermos.

## ESTRUCTURA

El subprotocolo de Anatomía Patológica comprende:

1. Un glosario de definiciones de las lesiones hepatocelulares para uso como nomenclatura en las historias clínicas y para acotar los criterios que permiten al patólogo su nominación.
2. Un relato de los procedimientos citohistológicos, sus indicaciones y la información deseable obtenida en su estudio microscópico.
3. Una guía para uso del patólogo que le permita valorar e informar de la idoneidad de la muestra, determinar si la lesión ocupante de espacio en el hígado es hepatocitaria o debe salir de este protocolo (p. ej.: metástasis), nominarla en caso de que sea hepatocitaria con los criterios de las definiciones y conocer el siguiente paso cuando su información histopatológica no es concluyente.
4. Unas normas para el manejo de tejidos hepáticos en el laboratorio de patología quirúrgica.
5. Una enumeración de ítems a cumplimentar en cada caso (registro) para facilitar la realización del informe histopatológico con diagnóstico de hepatocarcinoma y de un recuento posterior (elaboración de una base de datos) que permita evaluar el seguimiento del protocolo.
6. La bibliografía utilizada.

Dos notas previas son necesarias para comprender las razones de la situación de la práctica anatomopatológica dentro del algoritmo diagnóstico de nuestro hospital (Fig. 1). Primero, antes de la obtención del espécimen tisular hay que saber si el paciente con lesión ocupante de espacio (LOE) es un cirrótico. Un estudio de la rentabilidad diagnóstica en nuestro material de 60 microbiopsias hepáticas obtenidas mediante control ecográfico de 50 pacientes consecutivos con LOE hepática ofreció el siguiente desarrollo: 20 pacientes eran cirróticos conocidos, 20 no eran cirróticos y en 10 se desconocía su situación por lo que respecta a hepatopatía. Los diagnósticos mediante biopsia se clasificaron en concluyentes (diagnósticos definitivos de la LOE) y no concluyentes (tejidos hepáticos sin tipificación definitiva de la LOE). La rentabilidad diagnóstica global (concluyentes/100) de la microbiopsia fue del 60% (30 pacientes). De los 10 pacientes de cuyo parénquima se desconocía la situación, se alcanzó el diagnóstico concluyente tan sólo en 3 (23%) de las 13 biopsias practicadas. Entre las 23 biopsias en pacientes con cirrosis y entre las 24 en pacientes no cirróticos se obtuvieron una rentabilidades del 52% y el 58%, respectivamente. Estos datos de mayor rentabilidad, unidos a la habitual posibilidad, en la gran mayoría de los pacientes, de conocer la existencia o no de hepatopatía crónica por la clínica, las pruebas de función hepática y los medios de imagen, llevaron a la Subcomisión a la conclusión de hacer exigible el diagnóstico de hepatopatía antes de emplear la biopsia y otros medios diagnósticos citados en el algoritmo.

La segunda cuestión que determina la situación de la práctica anatomopatológica dentro de nuestro algoritmo diagnóstico es la posible ausencia de estudio citohistopatológico previo al tratamiento de hepatocarcinomas sobre cirrosis. El diagnóstico citohistológico sigue siendo una confirmación necesaria antes de tratar por métodos oncológicos a un paciente en gran parte de los casos. No obstante, el avance de los métodos diagnósticos de imagen (ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética y arteriografía) permiten una alta precisión diagnóstica de las lesiones hepatocelulares sobre cirrosis hepática (3). Esta precisión (4), así como la necesidad de reducir el riesgo de "siembra" de células malignas en los trayectos de trocares y agujas de biopsia (5, 6), han aconsejado limitar la obtención de espécimen tisular sólo a aquellos casos que permanecen dudosos tras los estudios de imagen en el grupo de pacientes cirróticos (7).



## DEFINICIONES Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

**Adenoma hepatocelular (AHC):** Neoplasia benigna compuesta de hepatocitos que se presenta en un hígado histológicamente normal o casi normal. Los hepatocitos son uniformes con relación nucleocitoplasmática normal (8).

**Adenomatosis hepática:** Entidad definida por la presencia de más de 10 adenomas hepatocelulares (aunque frecuentemente son más de 20) situados en un parénquima normal. Ocasionalmente, alguno de los nódulos de una adenomatosis hepática es una hiperplasia nodular focal (9, 10).

**Cirrosis:** Proceso *difuso* caracterizado por fibrosis y por la transformación de la arquitectura hepática normal en nódulos estructuralmente anormales (11).

**Displasia hepatocelular:** Población de células hepatocitarias que muestra características histológicas de crecimiento anormal causado por una presunta alteración genética. Se la considera una lesión precancerosa. Las características histológicas son: variaciones citoplasmáticas o nucleares y *acumulamiento topográfico* de tales variaciones que permitan reconocer subpoblaciones celulares (11). Si el acumulamiento de células displásicas es menor de 1 mm se denomina "foco displásico", si es mayor debe denominarse "nódulo displásico" (12).

### Displasia hepatocelular, tipos:

- **De células grandes (displasia de Anthony)** (13, 14): Hepatocitos muy grandes (2-3 veces) en acumulamiento topográfico, con núcleos irregulares, grandes e hiper Cromáticos, nucléolo prominente y ocasional multinucleación, pero sin un aumento de la relación nucleocitoplasmática. Hay autores que no la consideran un cambio preneoplásico (15, 16).
- **De células pequeñas** (16): Hepatocitos pequeños en acumulamiento topográfico, con poco citoplasma, relación citoplasmática aumentada, núcleo hiper Cromático con leve pleomorfismo nuclear. Hay acuerdo en la literatura sobre su carácter preneoplásico.
- **Cambio de células claras** (glucogenización focal): Cúmulos o focos de hepatocitos claros similares a los

encontrados en hepatocarcinogénesis experimental (17). Persiste la controversia sobre su significado y sobre si debe considerarse displásico.

**Hepatoblastoma:** Tumor infantil maligno con dos variantes, tipo epitelial puro, que debe incluir células hepáticas maduras (fetales) y embrionarias, y tipo mixto epitelio-mesénquimal que, junto con epitelio hepatocelular o de otros tipos, muestra elementos mesenquimales de variada diferenciación (osteóide, músculo, neuroepitelio) (18). Puede presentarse en adultos (19).

**Hepatocarcinoma (HC):** Neoplasia maligna compuesta por células con diferenciación hepatocelular (8).

**Hepatocarcinoma pequeño** (20), **precoz o *in situ*** (21): Neoplasia maligna compuesta por células con diferenciación hepatocelular que mide menos de 2 cm de diámetro (8).

**Hepatocarcinoma, grados** (22): Hepatocarcinoma bien diferenciado (grado I de Edmonson) y hepatocarcinoma clásico (grados II, III y IV de Edmonson).

**Hepatocarcinoma bien diferenciado, criterios histológicos:** Una combinación variable de las siguientes características (21):

- microacini,
- densidad celular o relación nucleocitoplasmática aumentadas con apiñamiento nuclear,
- basofilia o eosinofilia citoplasmática aumentada,
- trabeculación delgada irregular y
- cambio graso o cambio claro (glucogenización focal) (23).

**Hepatocarcinoma multicéntrico** (21): Cuando existe más de un hepatocarcinoma *in situ*, pequeño o precoz o bien diferenciado en el mismo hígado. La multicentricidad puede ser sincrónica o metacrónica.

### Hepatocarcinoma, tipos anatomoclinicos:

- Clásico o convencional, macroscópicamente nodular, masivo o difuso (Edmonson) (22).
- Pedunculado (características macroscópicas y de imagen peculiares, mejor pronóstico y más fácil reseccabilidad).

- Fibrolamelar (pacientes jóvenes, no asociado a cirrosis y un pronóstico relativamente mejor).
- Icterógeno (con invasión de grandes ductos biliares) (24).
- Hepatocolangiocarcinoma mixto o combinado (25, 26).
- Esclerosante (frecuentemente asociado a hipercalcemia) (27).

**Hepatocarcinoma, patrones microscópicos:** Interesantes para el reconocimiento histológico (no utilizables como “tipos”, ni como diagnóstico histopatológico). Por su arquitectura: trabecular, acinar, sólido y esclerosante. Por su citología: similar a los hepatocitos, de células claras, de células pleomórficas, etc. (18).

**Hiperplasia adenomatosa e hiperplasia adenomatosa atípica:** Sinónimos de nódulos displásicos de bajo y alto grado, respectivamente.

**Hiperplasia nodular focal (HNF):** Un nódulo compuesto de hepatocitos benignos que se presenta en un hígado histológicamente normal o casi normal. La lesión es perfundida por grandes arterias acompañadas de un estroma fibroso abundante central (cicatriz estrellada) que contiene ductos biliares. El tipo sólido es el más frecuente y el tipo telangiectásico simula macroscópicamente hemangioma o peliosis (8).

**Hiperplasia nodular focal múltiple:** Designa un síndrome que es la suma de al menos dos hiperplasias nodulares focales y de una de las siguientes lesiones: hemangioma hepático, defectos estructurales arteriales (“displasia arterial”), malformaciones vasculares del SNC, meningioma y astrocitoma (8, 28).

**Hiperplasia nodular regenerativa difusa:** Transformación micronodular difusa del parénquima hepático en la que los nódulos regenerativos no están circundados por septos fibrosos (29).

**Lesión *borderline*:** Sinónimo de nódulo displásico de alto grado (21).

**Lesión ocupante de espacio:** Uno o varios nódulos situados en el parénquima hepático y visualizados por alguna técnica de imagen (ecografía, tomografía compu-

tarizada, resonancia magnética, arteriografía, etc.) antes de su tipificación histológica. Su síndrome bioquímico suele ser una colestasis disociada.

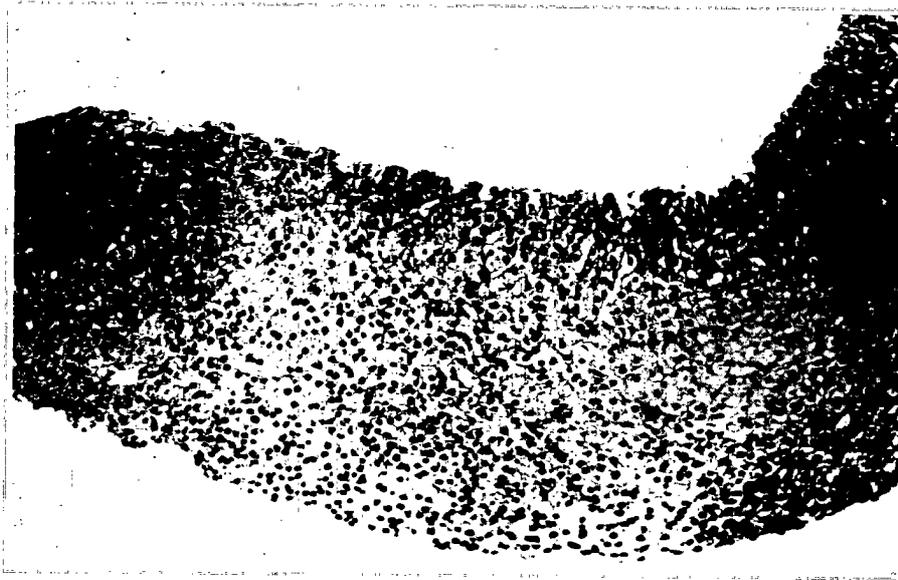
**Macronódulo:** Nódulo regenerativo multiacinar (con más de un tracto portal) situado en un hígado cirrótico o con enfermedad grave de la vena porta, o de las venas hepáticas o sinusoides, que es claramente más grande que la mayoría de los nódulos cirróticos circundantes, generalmente de al menos 0.5 cm de diámetro, pero que puede alcanzar los 5 cm o más. El color y la textura es generalmente similar a la del hígado circundante. Histológicamente, sus hepatocitos no muestran atipia (8). Se admite que algunos pueden presentar cambios en las células grandes (displasia de Anthony) (23).

**Nódulo displásico** (sinónimo de lesión *borderline*) (8, 20, 21, 23, 30): Este término debe ser utilizado si hay características de proceso neoplásico pero éstas no son suficientes para completar los criterios de malignidad. Macroscópicamente son nódulos hepatocelulares distintos (por su color, textura o tamaño) del parénquima cirrótico circundante.

**Nódulo displásico de bajo grado** (8, 21, 23) (sinónimo de hiperplasia adenomatosa [12]): Lesión nodular con densidad celular moderadamente aumentada respecto de los nódulos regenerativos circundantes con intensidad de tinción basófila o eosinófila también aumentada pero sin atipia estructural suficiente que permita el diagnóstico de hepatocarcinoma bien diferenciado (Fig. 2). Macroscópicamente suelen tener un diámetro de  $\pm 1$  cm.

**Nódulo displásico de alto grado** (8, 20, 21, 23) (sinónimo de hiperplasia adenomatosa atípica [21]): Lesión nodular cuya densidad celular es dos o tres veces la de los nódulos regenerativos circundantes con trabéculas dispuestas irregularmente y frecuentemente con variable grado de cambio graso, pero cuya atipia citológica (displasia de células pequeñas) y arquitectural (puede mostrar acini, focos escirros, nódulos en nódulo, trabéculas gruesas) (Fig. 3) no son suficientes para un diagnóstico de hepatocarcinoma bien diferenciado. Macroscópicamente, la mayoría de ellos miden entre 1 y 1,5 cm de diámetro.

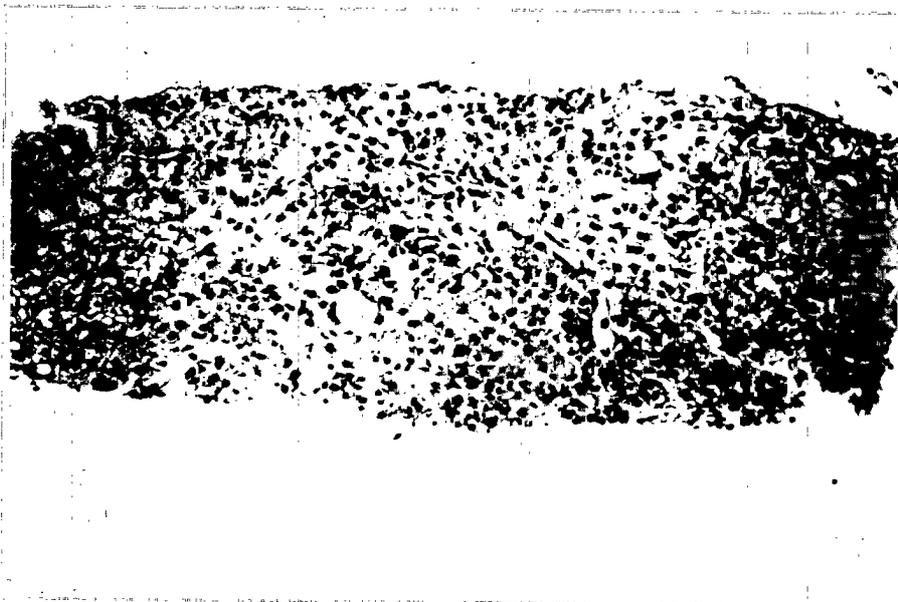
**Transformación nodular parcial:** Término cuyo uso no se recomienda (8), utilizado para nominar una macro-



**Figura 2.** Corte histológico de microbiopsia de un nódulo displásico de bajo grado. Obsérvese la densidad aumentada de hepatocitos pequeños con nucleos hiper Cromáticos (displasia de células pequeñas). La atipia hace evidente que se trata de una neoplasia pero los datos histológicos no son suficientes para asegurar que se trate de un hepatocarcinoma (HE,  $\times 200$ ).

nodulación limitada al parénquima perihiliar y en torno a los grandes tractos portales intrahepáticos, con conservación de una banda más o menos gruesa del parénquima periférico (31, 32). Generalmente se asocia con obstrucciones de grandes vasos venosos portales o arteriales intrahepáticos (32, 33).

**Transformación nodular no cirrótica:** Nódulos hepatocelulares, de tamaño y distribución variables, del parénquima hepático que se observan en los síndromes de hipertensión portal idiopática o de hipertensión portal no cirrótica (33). Sus características son similares a las de los macronódulos multiacinareos, pero sin delimitación



**Figura 3.** Corte histológico de microbiopsia de un nódulo displásico de alto grado. La anisocariosis de los hepatocitos displásicos es más notable pero todavía no existen criterios concluyentes de malignidad (lesión *borderline*) (HE,  $\times 240$ ).

por septo fibroso circundante. En estos síndromes el grado de fibrosis en el parénquima no nodular es variable pero generalmente escasa.

## PROCEDIMIENTOS: CITOHISTOLOGÍA PARA DIAGNÓSTICO

### Procedimientos posibles:

1. Citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) de 0,6 mm o.
2. histología por
  - a) microbiopsia con aguja fina de Menghini de 0,8 o 1,2 mm o
  - b) biopsia con agujas de Menghini habituales de 1,6 mm o 1,8 mm.

### Objetivos:

1. Determinar por uno o más de los anteriores procedimientos
  - a) si se ha obtenido material de la LOE,
  - b) si es hepatocelular o no hepatocelular (si no es hepatocelular: salida de este protocolo) y
  - c) si es maligna o benigna.
2. Determinar si existe cirrosis en el caso de que este dato no esté claramente confirmado por las exploraciones pertinentes previas mediante biopsia hepática adicional en el parénquima distante de la LOE.

**Indicaciones de citohistología:** En las situaciones que señala el algoritmo de diagnóstico:

- LOE en situación de no cirrosis.
- En situación de cirrosis, cuando la TC helicoidal u otra prueba de imagen no haya permitido un diagnóstico y la LOE no se asocie con alfafetoproteína sérica elevada.

**Elección del procedimiento:** Se ha comparado en la literatura la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica de la PAAF y la microbiopsia. La mayor precisión diagnóstica (91%) se obtiene realizando ambos procedimientos. La precisión diagnóstica es menor (48%) con PAAF sola que con microbiopsia sola (67%) (34).

**Repetición del procedimiento:** Si no es un claro hepatocarcinoma y el diagnóstico es de nódulo displásico no

se excluye que otras zonas no muestreadas puedan albergar malignidad (¿la máxima displasia observada es representativa de la máxima atipia del nódulo?).

En esta última situación diagnóstica la decisión se plantea entre:

1. resección quirúrgica o
2. seguimiento ecográfico periódico (trimestral-semesteral) para detectar variaciones de tamaño o de ecogenicidad en la lesión e indicar la posterior repetición del estudio citohistológico.

## GUÍA PARA LA INTERPRETACIÓN HISTOLÓGICA DE MICROBIOPSIAS (0,8-1,2 mm) Y BIOPSIAS DE AGUJA (1,6-1,8 mm) DE LOE HEPÁTICAS SOSPECHOSAS DE NEOPLASIA HEPATOCELULAR (Fig. 4)

**Información clínica necesaria:** ¿la LOE se presenta en un hígado cirrótico o en un hígado no cirrótico?

Si este dato se desconoce y la LOE es hepatocelular, se requiere una biopsia del parénquima extranódulo.

Las técnicas de imagen deben ser consultadas por el patólogo como un sustituto del estudio macroscópico a la hora de interpretar una biopsia de LOE en el hígado. Una metodología similar a la que se realiza en la patología tumoral ósea, con la interpretación conjunta por radiólogo y patólogo, es oportuna en la patología tumoral hepática.

**1º ¿El tejido observado puede corresponder a una LOE?** (Valoración de la idoneidad de la muestra. ¿Se ha hecho un muestreo de la LOE?)

- Sí, cuando se identifica:
  - una lesión no hepatocitaria (benigna o maligna) (salida de este protocolo)
  - una lesión hepatocelular:
    - un hepatocarcinoma
    - un adenoma hepatocelular (no posible en cirrosis)
    - una hiperplasia nodular focal (no posible en cirrosis)
    - un nódulo hepatocelular:
      - macronódulo hepatocelular benigno
      - nódulo de una transformación nodular no cirrótica

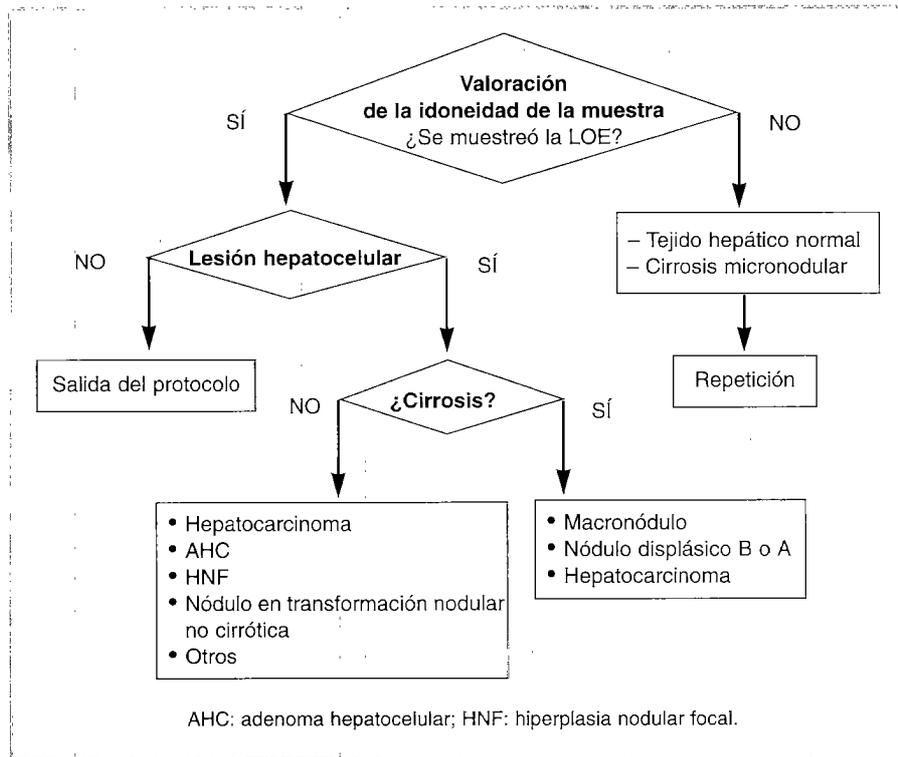


Figura 4. Guía para la interpretación histológica de microbiopsias.

- nódulo displásico de alto o bajo grado
- cualquier otro de los posibles diagnósticos mencionados en el apartado “Definiciones y criterios diagnósticos”.
- **No** (plantear nueva microbiopsia), cuando se identifica que:
  - todo el tejido hepático remitido es sano o
  - todo el tejido hepático remitido es cirrosis micronodular.

**2º Si la LOE es una lesión hepatocitaria:**

Si no se presenta sobre cirrosis, debe tratarse de:

- un hepatocarcinoma,
- un adenoma hepatocelular,
- una hiperplasia nodular focal,
- un nódulo de transformación nodular no cirrótica en un síndrome de hipertensión portal idiopática o
- cualquiera otra de las lesiones que se presentan sobre el hígado no cirrótico y mencionadas en el apartado “Definiciones y criterios diagnósticos”.

Si se presenta sobre cirrosis, considerando que con este trasfondo sólo excepcionalmente se observan metástasis, debe tratarse (35) de:

- un macronódulo hepatocelular benigno, SAI,
- un nódulo displásico de bajo o alto grado o
- un hepatocarcinoma.

Si no se trata de un claro hepatocarcinoma, estaremos ante la situación de mayor dificultad, ya que quedará sin determinar si otras zonas de las que no se han obtenido muestras albergan o no malignidad (hepatocarcinoma *in situ*):

- a) si la biopsia con benignidad histológica es representativa de todo el nódulo –por ejemplo, macronódulo hepatocelular benigno, SAI– o
- b) si la biopsia con displasia es representativa de la máxima atipia del mismo –por ejemplo, nódulo displásico de bajo o alto grado–.

**3º En esta última situación diagnóstica** se plantea el dilema entre resección quirúrgica o seguimiento ecográfico periódico (trimestral o semestral) para detectar variaciones de tamaño o de ecogenicidad en la lesión e indicar la posterior repetición del estudio citohistológico.

## MANIPULACIÓN DE ESPECÍMENES EN EL CUARTO DE TALLADO

**Biopsias de aguja habituales** (Menghini 1,6 o 1,8 mm). Realizar la manipulación habitual. Cortar el cilindro en segmentos de 2 cm si es muy largo. Hacer HE y tinciones específicas de tejido hepático: reticulina, Masson, Pas-diastasa y Perls (Shikata y rodanina opcionales).

**Microbiopsias** (Menghini 0,8 o 1,2 mm). Recibir de inmediato, colocar el cilindro tisular en una "férula" de cartón (para enderezarlo en un plano que permita enfrenar paralelamente todo el tejido a la cuchilla del microtomo y obtener cortes que no lo fragmenten) y envolverlo en papel. Hacer 10 cortes sin teñir en portas silanizados (posible necesidad de inmunohistoquímica) y un corte teñido con HE. Decidir tinciones histoquímicas después de ver HE.

**Piezas de hepatectomía parcial.** Suelen ofrecer extensas superficies de corte quirúrgico que hacen impracticable un estudio exhaustivo de los bordes. Conviene seleccionar el muestreo de los mismos después de haberlos teñido con tinta china, siguiendo estas recomendaciones: *a)* seleccionar cortes de los bordes quirúrgicos más cercanos al tumor resecaado, *b)* tomar muestras de cortes seriados de las zonas más hiliares que incluyan el septo portal reconocible más grande de la segmentectomía o de la lobectomía y *c)* seleccionar cortes de todos los septos portales grandes que se identifiquen en la superficies de sección quirúrgica. Realizar la técnica histológica habitual con tinciones de tejido hepático en la muestra tisular con transición tumor-no tumor.

**Hígados nativos de trasplante y de autopsia.** Identificar si existe TIPS (*shunt* portosistémico intrahepático transyugular), canularlo, abrirlo y comprobar su permeabilidad y después retirar su malla con precaución, dado lo punzante de sus hilos metálicos. Practicar los siguientes cortes:

- a)* El corte "maestro" horizontal desde la desembocadura de las venas suprahepáticas hasta la inserción del ligamento redondo, en el borde hepático anterior, que generalmente deja al descubierto la primera bifurcación de la vena porta.
- b)* Obtener un prisma con cuatro cortes verticales al corte "maestro" que incluya la primera bifurcación

de la *porta hepatis* en el hilio. Seriar este prisma con cortes verticales paralelos de entre 2 y 3 mm de espesor de derecha a izquierda y tomar muestras (identificar en ellos arteria, vena porta, ductos hepáticos y ganglios hiliares).

- c)* Muestreo de venas suprahepáticas.
- d)* Muestreo parenquimatoso de lóbulos, de las lesiones neoplásicas, de los sospechados nódulos displásicos (distintos de los nódulos de su entorno) y de los macronódulos, si los hubiera. Muestreo de pared de vesícula biliar. Técnica histológica habitual con tinciones específicas de tejido hepático en cortes con transición tumor-no tumor.

## ÍTEMS PARA EXAMEN DE ESPECÍMENES, REALIZACIÓN DE INFORMES DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA Y SEGUIMIENTO DEL PROTOCOLO

La información a expresar en un informe anatomopatológico de hepatocarcinoma debe incluir una serie de ítems que, una vez cumplimentados, permita reunir los casos y completar con ellos una base de datos uniforme y su recuento posterior. De esta base se debe poder extraer la evaluación del seguimiento del protocolo tras el periodo de tiempo necesario para completar una muestra suficiente de hepatocarcinomas. El listado expuesto es una modificación del propuesto por el Colegio Americano de Patólogos (36), adaptado a las circunstancias de nuestro laboratorio.

### 1. Información necesaria obtenida con la petición de informe anatomopatológico para filiar (registrar) el caso.

- 1.1. Identificación del paciente:
  - a)* Nombre y dos apellidos.
  - b)* Edad y fecha de nacimiento.
  - c)* Sexo.
  - d)* Número de historia clínica.
- 1.2. Identificación de los responsables:
  - a)* Médico.
  - b)* Servicio clínico.
- 1.3. Fecha de la toma del espécimen remitido.
- 1.4. Procedimiento (PAAF, microbiopsia, biopsia percutánea, biopsia transyugular, cuña quirúrgica).

1.5. Información clínica:

- a) Datos clínicos relevantes (cirrosis, no cirrosis, o ausencia de datos al respecto).
- b) Diagnóstico clínico y de imagen.
- c) Localización intrahepática y tamaño de la LOE.
- d) Pruebas de función hepática y tasa de alfa-fetoproteína.

1.6. Diagnósticos anatomopatológicos previos del paciente (historia morfológica).

**2. Listado de ítems a cumplimentar por el patólogo responsable.**

**2.1. PAAF.**

2.1.1. Examen macroscópico:

- a) Número de portas.
- b) Material fijado o no fijado.

2.1.2. Examen microscópico:

- a) Calidad del material; si es insatisfactorio, especificar la razón.
- b) Tumor presente –¿sospechoso o no sospechoso?–.
- c) Tipo histológico
- d) Resultados de estudios especiales (inmuno-histoquímica, otros).
- e) Diagnóstico citológico literal.
- f) Comentario/nota.
- g) Correlación clínica y con otros especímenes.
- h) Codificación SNOMED (literal de órgano, topografía, morfología).

**2.2. Biopsia.**

2.2.1. Examen macroscópico:

- a) Tipo de biopsia (microbiopsia, cilindro biopsico, cuña quirúrgica).
- b) Material tisular fijado, no fijado.
- c) Resultado de intraoperatoria.
- d) Dimensiones y número de fragmentos.
- e) Características reseñables (descripción).

2.2.2. Examen microscópico:

- a) Idoneidad de las muestras (de tumor, de hepatopatía).
- b) Lesión tumoral presente hepatocitaria o no hepatocitaria.
- c) Tipo histológico y descripción microscópica.
- d) Resultados de estudios especiales (inmuno-histoquímica, ultraestructura, otros).

- e) Diagnósticos histopatológicos literales (de tumor, de hepatopatía).
- f) Comentario/nota.
- g) Correlación clínica (y de resultado intraoperatorio) y con otros especímenes.
- h) Codificación SNOMED (literal de órgano, topografía, morfología).

**2.3. Pieza de resección quirúrgica.**

2.3.1. Examen macroscópico:

- a) Tipo de procedimiento quirúrgico (tumor-rectomía, hepatectomía parcial, hepatectomía total).
- b) Otros tejidos recibidos (vesícula, ganglios, otros).
- c) Material fijado, no fijado.
- d) Peso, tamaño.
- e) Descripción del hígado no tumoral.
- f) Descripción de tumores (número, localización, tamaño, contorno, características del tejido).
- g) Distancia a los bordes quirúrgicos

2.3.2. Examen microscópico:

- a) Descripción del parénquima no tumoral (hepatopatía).
- b) Descripción del tejido tumoral.
- c) Tipo histológico tumoral.
- d) Grado histológico.
- f) Extensión de la invasión tumoral (vascular, ganglionar, otros).
- g) Otros nódulos no malignos.
- h) Bordes quirúrgicos infiltrados, no infiltrados.
- i) Descripción de los otros tejidos.
- j) Resultados de estudios especiales (inmuno-histoquímica, ultraestructura, otros).
- k) Diagnósticos anatomopatológicos literales.
- l) Correlación clínica (y de resultado intraoperatorio) y con otros especímenes.
- m) Codificaciones SNOMED (literal de órgano, topografías, morfologías).
- n) TNM patológico (37).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ruby SG, Henson DE. *Practice protocols for Surgical Pathology. A communication from the Cancer Committee of the College of American Pathologists.* Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 120-121.

2. Hammond MEH, Compton CC. College of American Pathologists. *Protocols for examination of tumors of diverse sites*. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 13-16.
3. Kudo M. *Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant/borderline lesions*. Sem Liver Dis 1999; 19: 297-309.
4. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, Ohtomo K, Makuuchi M. *Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy*. Hepatology 1999; 30: 889-893.
5. Schotman SN, De Man RA, Stoker J, Zondervan PE, Ijzermans JNM. *Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy*. Gut 1999; 45: 626-627.
6. Takamori R, Wong LL, Dang C, Wong L. *Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: Is needle biopsy of the liver always necessary?* Liver Transpl 2000; 6: 67-72.
7. Souto E, Gores GJ. *When should a liver mass suspected of being a hepatocellular carcinoma be biopsied?* Liver Transpl 2000; 6: 73-75.
8. International Working Party. *Terminology of nodular hepatocellular lesions*. Hepatology 1995; 22: 983-993.
9. Chiche L, Dao T, Salame E, Galais MP, Bouvard N, Schmutz G y cols. *Liver adenomatosis: Reappraisal, diagnosis, and surgical management. Eight new cases and review of the literature*. Ann Surg 2000; 231: 74-81.
10. Grazioli L, Federle MP, Ichikawa T, Balzano E, Nalesnik M, Madariaga J. *Liver adenomatosis: Clinical, histopathologic, and imaging findings in 15 patients*. Radiology 2000; 216: 395-402.
11. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. *The morphology of cirrhosis: Definition, nomenclature and classification*. Bull WHO 1977; 55: 521-550.
12. Ludwig J y cols. *Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: Summary of recommendations developed by an International Working Party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994*. Am J Gastroenterol 1994; 89: S177-S181.
13. Anthony PP, Vogel CL, Barker LE. *Liver cell dysplasia: A preneoplastic condition*. J Clin Pathol 1973; 26: 217-223.
14. Anthony PP. *Precursor lesions for liver cancer in humans*. Cancer Research 1976; 36: 2579-2583.
15. Lee RG, Tsamandas AC, Demetris AJ. *Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Matched case-control study, pathological analysis and pathogenetic hypothesis*. Hepatology 1997; 26: 1415-1422.
16. Watanabe S, Okita K, Harada T, Kodama T, Numa Y, Takemoto T y cols. *Morphological studies of the liver cell dysplasia*. Cancer 1983; 51: 2197-2205.
17. Su Q, Benner A, Hofmann WJ, Otto G, Pichlmayr R, Bannasch P. *Human hepatic preneoplasia: Phenotypes and proliferation kinetic of foci and nodules of altered hepatocytes and their relationship to liver cell dysplasia*. Virchows Arch 1997; 431: 391-406.
18. Anthony PP, Bannasch P. *Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract*. En: MacSween RNM (Ed.). Pathology of the liver. Churchill Livingstone Edinburgh 1994: 635-711.
19. Altmann HW. *Epithelial and mixed hepatoblastoma in the adult. Histological observations and general considerations*. Path Res Pract 1992; 188: 16-26.
20. Kondo F, Hirooka N, Wada K, Kondo Y. *Morphological clues for the diagnosis of small hepatocellular carcinomas*. Virchows Arch A 1987; 411: 15-21.
21. Kojiro M, Nakashima O. *Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors*. Sem Liver Dis 1999; 19: 287-296.
22. Edmonson HA, Steiner PE. *Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48900 necropsies*. Cancer 1954; 7: 462-503.
23. Hytioglou P, Theise ND. *Differential diagnosis of hepatocellular nodular lesions*. Sem Diag Pathol 1998; 15: 285-299.
24. Huang GT, Sheu JC, Lee HS, Lai MY, Wave TH, Chen DS. *Icteric type hepatocellular carcinoma: Revisited 20 years later*. J Gastroenterol 1998; 33: 53-56.
25. Wu PC, Fang JW, Lau VK, Lai CL, Lo CK, Lau JY. *Classification of hepatocellular carcinoma according to hepatocellular and biliary differentiation markers. Clinical and biological implications*. Am J Pathol 1996; 149: 1167-1175.
26. Taguchi J, Nakashima O, Tanaka M, Hisaka T, Takazawa T, Kojiro M. *A clinicopathological study on combined hepatocellular and cholangiocarcinoma*. J Gastroenterol Hepatol 1996; 11: 758-764.
27. Omata M, Peters RL, Tatter D. *Sclerosing hepatic carcinoma: Relationship to hypercalcemia*. Liver 1981; 1: 33-49.
28. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts EA, Chiasson D. *Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: A new syndrome*. Mod Pathol 1989; 2: 456-462.
29. Wanless IR. *Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: A report of 64 cases among 2500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules*. Hepatology 1990; 11: 787-797.
30. Ferrell LD, Crawford JM, Dhillon AP, Scheuer PJ, Nakanuma Y. *Proposal for standardized criteria for the diagnosis of benign, borderline, and malignant hepatocellular lesions arising in chronic advanced liver disease*. Am J Surg Pathol 1993; 17: 1113-1123.
31. Sherlock S, Feldman C, Scheuer PJ. *Partial nodular transformation of the liver with portal hypertension*. Am J Med 1966; 40: 195-203.
32. Nakanuma Y. *Non-neoplastic nodular lesions in the liver*. Pathology International 1995; 45: 703-714.
33. Nakanuma Y, Hoso M, Sasaki M, Terada T, Katayanagi A, Nonomura A, Kurumaya H, Harada A, Obata H. *Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology*. Histopathology 1996; 28: 195-204.
34. Borzio M, Borzio F, Macchi R, Croce AM, Bruno S, Ferrari A, Servida R. *The evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions in cirrhosis*. J Hepatol 1994; 20: 117-121.
35. Uetsuji S, Yamamura M, Yamamichi K, Okuda Y, Takada H, Hioki K. *Absence of colorectal cancer metastasis to the cirrhotic liver*. Am J Surg 1992; 164: 176-177.
36. Ruby SG. Cancer Committee, College of American Pathologists. *Protocol for the examination of specimens from patients with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, including intrahepatic bile ducts. A basis for checklists*. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 41-45.
37. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Witlekind C (Eds). *UICC. TNM Atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours*. 4ª ed. Springer-Verlag. Berlin 1997; 115-123.

