

HEPATOCARCINOMA FIBROLAMELAR EN UN PACIENTE DE EDAD AVANZADA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in an elderly patient. About a case.

Carlos G. Bellorin¹, Andrea Rendón²

Resumen

El hepatocarcinoma fibrolamellar es una variante poco frecuente del carcinoma hepatocelular. Generalmente se da en pacientes jóvenes siendo el 1-9% de todos los carcinomas hepáticos primarios. No está asociado a enfermedades crónicas del hígado y posee mejor pronóstico que los pacientes que presentan las otras variedades de carcinoma primario del hígado. Caso Clínico: Paciente masculino de 74 años de edad quien inicia sintomatología aproximadamente 8 meses antes de la primera consulta, caracterizada por pérdida de peso no cuantificada. Al examen físico se evidencian signos de emaciación. En abdomen se palpa un tumor de consistencia dura, no doloroso, que asciende por debajo del reborde costal derecho hasta el flanco derecho. Se realiza ecosonograma y resonancia magnética abdominal evidenciando lesión ocupante de espacio en el hígado derecho. El paciente es tratado quirúrgicamente realizándose la resección del tumor mediante hepatectomía derecha usando la técnica de Lortat-Jacobson más disección ganglionar local. La biopsia arrojó como resultado hepatocarcinoma fibrolamellar. Conclusión: La variedad fibrolamellar del carcinoma hepatocelular es infrecuente, ocurre principalmente en niños y adultos jóvenes. En este reporte observamos su aparición en un paciente de edad avanzada, lo cual no es común, siendo menos del 6% de todos los casos publicados. La supervivencia dependerá del éxito de la resección quirúrgica, del estadio tumoral y del compromiso linfático.

Palabras clave: Hepatocarcinoma fibrolamellar, hepatectomía, edad avanzada, infrecuente.

Abstract

We present the case of a fibrolamellar hepatocellular carcinoma of an elderly patient. This type of tumor is a rare variant of hepatocellular carcinoma, generally appears in young adults, represents 1-9% of all the primary hepatic carcinomas, is not related with chronic liver disease and has better prognosis than other variants of liver carcinoma. Case Presentation: Masculine patient of 74 years who began his symptomatology 8 months before his first medical consult, presenting not quantified weight loss. On physical examination was evidential the signs of emaciation, in the right flank under the right costal edge a painless hard abdominal mass was palpated. An abdominal ultrasound and magnetic resonance imaging were performed, both of them showed a space occupying lesion in the right liver. The patient was treated with right hepatectomy using the Lortat-Jacobson tecnic and local ganglionar resection. The biopsy showed as a result a fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Conclusion: Is infrequent the variant fibrolamellar of the hepatocellular carcinoma, occurs mostly in children and young adults. In this case report we showed the apparition of this tumor in an elderly patient, which is unusual and there is only in 6% of all the fibrolamellar hepatocellular carcinoma reported. The survival depends on the successful of the surgical resection of the tumor, the tumoral staging and the ganglionar dissemination.

Key Words: Fibrolamellar hepatocellular carcinoma, hepatectomy, rare tumor, elderly patient

Recibido: 02/03/2016 Aceptado: 16/05/2016

Declaración de conflicto de interés de los autores: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

1. Cirujano general y del aparato digestivo, Profesor Asistente, Jefe de la Cátedra de Clínica y Terapéutica quirúrgica "C" y Jefe del Departamento Quirúrgico de la Escuela de Medicina J. M Vargas, Facultad de Medicina, UCV, consultante en Hospital Vargas de Caracas y Clínica Félix Boada, e-mail: carlosbellorin33@gmail.com.

2. Médico Cirujano, Residente de Cirugía General del Hospital Pérez de León

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma fibrolamelar es una variante poco frecuente del carcinoma hepatocelular. Generalmente se da en pacientes jóvenes siendo el 1-9% de todos los carcinomas hepáticos primarios⁽¹⁾. Los pacientes no presentan antecedentes de cirrosis o de alguna otra enfermedad crónica del hígado, suelen estar ausentes los marcadores tumorales y poseen un mejor pronóstico que los pacientes con las otras variedades de carcinoma primario del hígado^(2, 3). Las neoplasias malignas primarias del hígado más importantes se presentan en tres variables histológicas principales: 1- El carcinoma hepatocelular (nodular, masivo o difuso), 2- El hepatocarcinoma fibrolamelar y 3- El colangiocarcinoma intrahepático. Otras variantes menos comunes son, el angiosarcoma y el hepatoblastoma. El hepatocarcinoma fibrolamelar es frecuente en pacientes caucásicos de edades comprendidas entre los 5 y 35 años⁽⁴⁾; representa entre el 1% y 9% de todos los casos de carcinoma hepatocelular⁽⁵⁾. No muestra diferencias según el género como si las muestra el carcinoma hepatocelular que es de 4 a 8 veces más frecuente en hombres⁽⁶⁾ y su forma de presentación más común es la de un tumor hepático de gran tamaño rodeado de una cápsula fibrosa con diseminación linfática regional⁽⁷⁾.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 74 años de edad que inicia enfermedad actual aproximadamente 8 meses antes de la primera consulta caracterizada por pérdida de peso no cuantificada. Como antecedentes médicos de importancia están: 1- HTA diagnosticada en 1989 en tratamiento y control y 2- Hernioplastia inguinal derecha más RTU por HPB en noviembre de 2009.

Al examen físico se evidencian signos de emaciación, se palpa un tumor abdominal de consistencia dura, no doloroso, que asciende y desciende con los movimientos respiratorios y se extiende desde el RCD hasta el flanco derecho.

Se realizan los siguientes estudios paraclínicos:

1- LAB: Hb: 12,4 mg/% Hcto: 37,2 albumina: 2,9 mg/% AFP: 1.233 ng/ml

2- US abdominal: LOE sólida de 10 x 8 cm en lóbulo derecho del hígado, vascularizado.

3- RM abdominal con gadolinio: LOE sólido con aspecto de lesión neoproliferativa primaria de hígado de 15 x 12 cm en lóbulo derecho del hígado, multilobulado, vascularizado en la periferia, con necrosis central, bordes definidos, con planos de clivaje respecto a estructuras vecinas.

4- EDS y EDI: divertículos escasos en el colon izquierdo

5- Radiografía de tórax sin hallazgos patológicos



Figura 1. RM abdominal donde se evidencia gran tumor heterogéneo en hígado derecho en íntima relación con la vena cava inferior pero sin



Figura 2. RM abdominal donde se evidencia tumor heterogéneo en hígado derecho que respeta la vena suprahepática derecha (señalada con la flecha).



Figura 3. RM abdominal donde se evidencia tumor heterogéneo multilobulado en hígado derecho.

Es llevado a quirófano con el diagnóstico de tumor primario de hígado el día 20 de octubre de 2010 para la realización de una hepatectomía derecha con control vascular preliminar (Lortat-Jacob) más disección ganglionar del ligamento hepatoduodenal. Se abordó por una incisión de Chevron evidenciando un tumor sólido bilobulado de 20 x 15 cm que interesaba los segmentos hepáticos V, VI y VII. Se observan ganglios en el ligamento hepatoduodenal y no se evidencian siembras tumorales en la cavidad peritoneal. Se dividen los ligamentos redondo, falciforme, triangular y coronal derechos. Se realiza ligadura de tres venas suprahepáticas accesorias en la cara anterior de la vena cava retro-hepática. Se disecciona el ligamento hepatoduodenal con linfadenectomía, ligadura y sección de la arteria hepática derecha, de la rama derecha de la porta con una TA vascular (2,5 mm) y del conducto hepático derecho a nivel intrahepático. Se liga la vena suprahepática derecha con una TA vascular (2,5 mm). Posteriormente con electrobisturí se realiza demarcación del eje hepático mayor (Línea de Cantlie). A continuación se hace sección del parénquima hepático a través del eje hepático mayor (previamente demarcado) mediante kellyclasia, Ligasure® y ligadura de vasos. Se procede a la hemostasia del borde izquierdo de la resección hepática con electrobisturí (spray) y Gelfoam®. Se realiza colocación de dren de Blake No. 19 en el hipocondrio derecho, lavado y síntesis por planos. El procedimiento tuvo una duración de 5 horas.

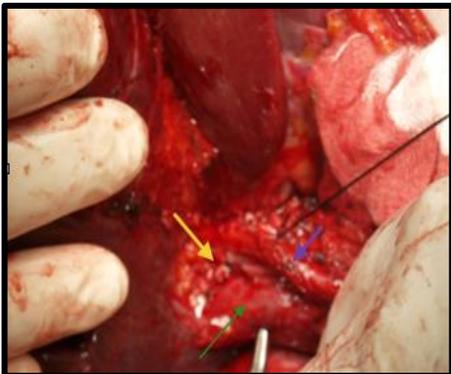


Figura 4. Hilio hepático: Vena porta (flecha verde), hepatocolédoco (flecha morada), arteria hepática derecha ligada y seccionada (flecha amarilla).

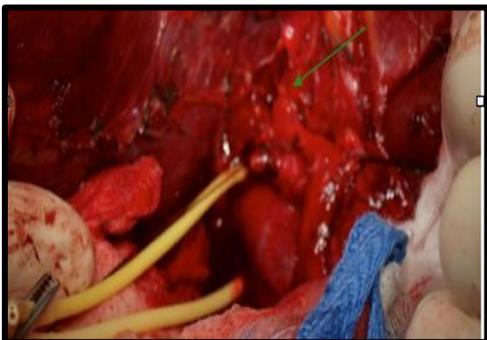


Figura 5. Hilio hepático: conducto hepático izquierdo (flecha verde), vena porta (vessel loop).

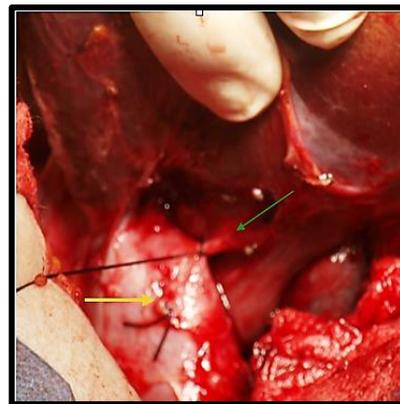


Figura 6. Cara posterior del hígado; vena cava inferior retrohepática (flecha amarilla), vena suprahepática accesoria ligada (flecha verde).

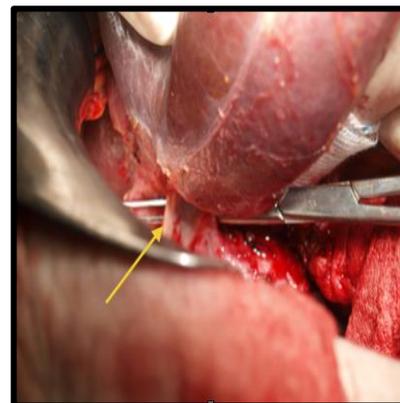


Figura 7. Cara posterior del hígado: vena suprahepática derecha (flecha amarilla).

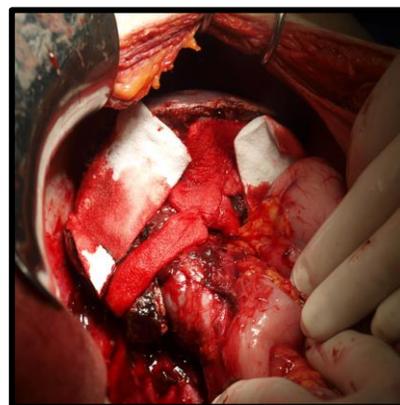


Figura 8. Borde medial del hígado izquierdo: Lecho de resección.

Una vez finalizada la intervención quirúrgica el paciente es trasladado a la UCI donde permaneció en ventilación mecánica 3 días. En total se transfundieron 3 uds de concentrado globular y 6 uds de plasma fresco congelado. El paciente egresa en el día 9 del post-operatorio. Como morbilidad presentó una fístula biliar canalizada a través del dren de Blake que se estabilizó en 200 cc cada 24 horas. El paciente fallece en el día 04 de noviembre de 2010 en el día 15 del post-operatorio de un infarto de miocardio.

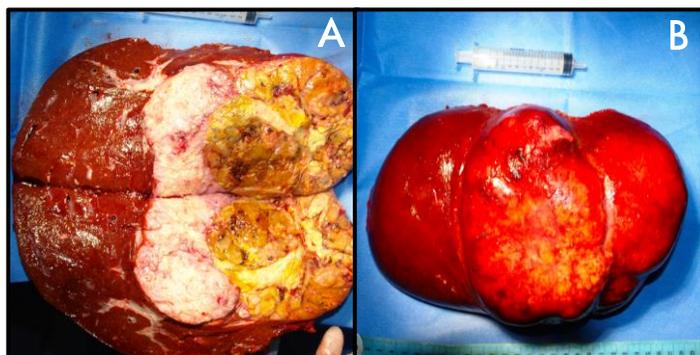


Figura 9. A- Hígado derecho, superficie extensa lisa, se observa lesión neoplásica blanquecina con focos de necrosis y bordes bien definidos. B- Hígado derecho.

Informe de la biopsia: Se recibe hígado derecho de 30 x 25 x 20 cm con lesión neoplásica de 18 x 13 x 10 cm, blanquecina, con focos de necrosis y bordes bien definidos. Vesícula biliar y tejido fibroadiposo y ganglionar correspondiente al ligamento hepatoduodenal. Al examen microscópico se evidencia carcinoma hepatocelular, patrón trabecular y tubular con áreas fibrolamelares extensas y áreas de necrosis, embolismo tumoral vascular, focos de fibrosis hialina, cápsula hepática libre de tumor, venas porta con embolismo tumoral. Se observan células tumorales poligonales con núcleos hiper cromáticos, anisomórficos, con nucléolos vesiculosos evidentes, células tumorales de núcleos pleomórficos bizarros con figuras mitóticas atípicas, células gigantes tumorales, émbolos de bilis, colecistitis crónica activa sin evidencia de malignidad. Lo referente al ligamento hepatoduodenal se describe como: tejido fibroadiposo y ganglios con linfadenitis crónica sin evidencia de tumor.

DISCUSIÓN

En pacientes portadores de un hepatocarcinoma fibrolamelar, la sintomatología en general se expresa como dolor abdominal inespecífico; presentan dolor abdominal un 74% de los casos registrados y una masa palpable al examen físico en un 67%⁽⁸⁾. Se han reportado otros hallazgos inespecíficos como pérdida de peso⁽⁹⁾ por síndrome de desgaste. Se han encontrado varios casos que reportan obstrucción de la vía biliar, secundaria al crecimiento del tumor dentro del árbol biliar o por compresión extrínseca por metástasis en la cadena ganglionar a nivel del ligamento hepatoduodenal⁽¹⁰⁾, también pueden cursar con hepatomegalia⁽⁹⁾.

La obstrucción biliar es probablemente más común que lo reportado ya que se ha encontrado dilatación de las vías biliares en un 40% de los casos en estudios imagenológicos⁽¹⁰⁾. Algunos autores describen en sus casos ginecomastia^(11, 12).

La etiología no está clara. Sin embargo se ha reportado la presencia de proteínas virales o ADN viral de hepatitis B^(2,13,14) aunque aparentemente esto puede deberse a la alta prevalencia de dicha enfermedad en su forma de presentación crónica ya que no hay pruebas que sugieran al virus como agente etiológico del hepatocarcinoma fibrolamelar⁽¹⁵⁾. También su incidencia se ha asociado al consumo de anticonceptivos orales^(5,16) pero este dato pudiera estar en relación al alto consumo de los mismos por la población femenina en edad reproductiva.

En los hallazgos moleculares en el hepatocarcinoma fibrolamelar (HCFL) se observan cambios en el ADN, siendo en 50% de los casos aneuploide y en el otro 50% tetraploide⁽¹⁷⁾. Comparado con el hepatocarcinoma común presenta pocos cambios a nivel cromosómico. En un estudio citogenético realizado por Marchio et al. reportan 12 casos de los cuales 3 no presentaban alteración genética, 6 expresaban anomalía en el cromosoma 1q y 3 presentaban pérdida del cromosoma 8p⁽¹⁸⁾. En contraposición, el hepatocarcinoma común presenta alteraciones inmunohistoquímicas específicas no observadas en la variedad fibrolamelar como son la mutación del gen p53⁽¹⁹⁾ y la sobre-expresión de la β -catenina y la AFP^(19, 20). Sin embargo el HCFL presenta otras expresiones específicas como la sobreproducción de aromatasa^(21, 22) y estradiol por lo cual en algunos casos manifiesta clínicamente ginecomastia. Los niveles plasmáticos de neurotensina con frecuencia se encuentran elevados en el HCFL, cuando normalmente son detectados sólo en el periodo fetal^(23, 38).

Para su diagnóstico debemos empezar con los estudios imagenológicos, recurriendo al ecosonograma con efecto Doppler, TC y RM hepáticas. En la ecografía abdominal se observa una masa sólida heterogénea con imágenes

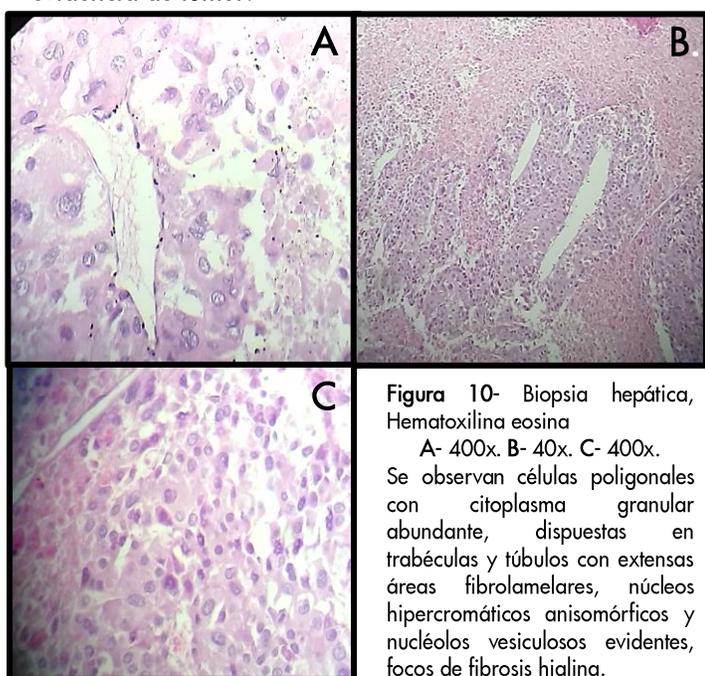


Figura 10- Biopsia hepática, Hematoxilina eosina

A- 400x. B- 40x. C- 400x.

Se observan células poligonales con citoplasma granular abundante, dispuestas en trabéculas y túbulos con extensas áreas fibrolamelares, núcleos hiper cromáticos anisomórficos y nucléolos vesiculosos evidentes, focos de fibrosis hialina.

lineales y con sombra acústica, el ecosonograma Doppler sirve para determinar aumento de la vasculatura en la periferia con ausencia de flujo en la porción central⁽²⁴⁾.

En la TC, en un estudio realizado en 31 pacientes por Ichikawa et al. se señala que en el 77% de los casos los márgenes del tumor se encuentran bien definidos; dentro de este mismo grupo, en el 83% el tumor presenta una superficie multilobulada; los tumores se encontraban localizados predominantemente en el lóbulo derecho entre los segmentos laterales y mediales. También se demostraron calcificaciones en el 68% de los casos, en el 65% de los casos se observaron áreas necróticas, en el 71% se encontró una cicatriz central y sólo en el 33%, el tumor se encontraba rodeado de una cápsula⁽²⁵⁾.

Se suele observar en la TC calcificaciones puntiformes y septos lineales hipoatenuados con disposición radial que sugieren la presencia de una cicatriz central que lo confunde con la hiperplasia nodular focal (HNF)^(24, 37).

En la RM se puede confirmar la presencia de una cicatriz central como una región hipointensa con septos radiales del centro a la periferia del tumor, se observa un mínimo o ningún aumento del calibre de la arteria hepática o de la vena porta⁽²⁵⁾.

En el estudio anatomopatológico, macroscópicamente, se aprecia como un tumor amarillento o cetrino de consistencia firme, al corte se observa un parénquima heterogéneo⁽¹⁹⁾ con una zona central irregular fibrosa o necrótica⁽²⁵⁾, el tamaño varía de 9 cm a 14 cm^(7, 26). Microscópicamente, el tumor presenta células poligonales con abundante citoplasma eosinófilo, núcleo largo con vesículas y nucléolo largo. Estos tres hallazgos citológicos son características definitorias para el HCFL⁽¹⁵⁾. La apariencia eosinofílica de las células del tumor es el resultado de la proliferación mitocondrial⁽¹⁵⁾. Las células están separada por bandas fibrosas hialinas⁽²⁷⁾.

Se ha observado en 1 de cada 2 casos la presencia de células tumorales con inclusiones citoplasmáticas ovaladas anfófilas denominadas "pale bodies"^(7,28,29). Estas inclusiones citoplasmáticas son inmunorreactivas al fibrinógeno y otras proteínas reactantes de la fase aguda sugiriendo un defecto en la secreción proteica. Los cuerpos hialinos (inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas más pequeñas que los "pale bodies") están presentes en los casos reportados en la literatura. Tanto los "pale bodies" como los cuerpos hialinos no son exclusivos del HCFL ya que también pueden encontrarse en el hepatocarcinoma común. Las figuras mitóticas no son tan abundantes como si lo son en el hepatocarcinoma común⁽²⁹⁾.

En estudios inmunohistoquímicos las células neoplásicas son positivas para HepPar inclusive en áreas con

diferenciación pseudoganglionar y con producción de mucina^(30, 31). Recordemos que el HepPar es un anticuerpo monoclonal que ayuda en el diagnóstico del hepatocarcinoma común con gran sensibilidad; también las células neoplásicas expresan citoqueratina hepatocelular^(7,8,30,32) y se ha observado positividad para CD68⁽³³⁾.

El tratamiento para el HCFL es quirúrgico, se debe realizar resección completa del tumor. En un estudio realizado en 28 pacientes por Stipa et cols. 3/4 de los pacientes se sometieron a una hepatectomía o a una hepatectomía extensiva, la mitad de los pacientes requirieron linfadenectomía hepatoduodenal y en 3 casos se resecaron nódulos linfáticos involucrados sin necesidad de realizar la linfadenectomía hepatoduodenal. En el 36% de los casos hubo invasión vascular, en este porcentaje constituido por 9 casos, 8 presentaron invasión microscópica y 1 invasión macroscópica de la vena cava inferior, la mitad de este grupo presentó metástasis en ganglios linfáticos. El margen de resección no estuvo invadido por células tumorales en 20 pacientes, en otros 5 hubo invasión microscópica y no se determinó en los otros restantes 3 pacientes⁽³⁴⁾.

El pronóstico guarda relación directa con la obtención de márgenes libres de tumor en la pieza quirúrgica y la resección completa de todas las lesiones⁽³⁵⁾. Se ha observado que la tasa de respetabilidad a estructuras vecinas del HCFL es mayor que en el hepatocarcinoma común (HCC), siendo un 68% vs. 37% respectivamente⁽²⁷⁾. El pronóstico y la supervivencia en 5 años para el HCFL en relación al HCC es de 31,8% vs. 6,8%. La mayor incidencia de recurrencia es cercana a los 33 meses pero se ha observado incluso después de 10 años, sin embargo más de la mitad de los pacientes presentará recurrencia local y a distancia siendo más frecuente en el hígado, ganglios linfáticos, peritoneo y pulmón^(27, 38).

En el estudio de Stipa et cols. el 61% de los casos necesitó una segunda resección quirúrgica por recidiva tumoral después de 37 meses, siendo la supervivencia después de la segunda intervención quirúrgica de 26 meses en promedio⁽³⁴⁾.

El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa no ha demostrado ser efectivo ya que se observa poca o ninguna respuesta⁽³⁶⁾.

CONCLUSIÓN

La variedad fibrolamelar del carcinoma hepatocelular es infrecuente y ocurre principalmente en niños y adultos jóvenes. En este reporte observamos su aparición en un paciente de edad avanzada, lo cual no es común, observándose en menos del 6% de todos los

hepatocarcinoma fibrolamelares diagnosticados^(37, 38). Se debe poner cuidado en el método diagnóstico y no es infrecuente detectar metástasis sincrónicas. La sobrevida dependerá del éxito de la resección quirúrgica, del estadio tumoral y del compromiso linfático.

REFERENCIAS

- Maclarney J, Rucker P, Bender G. Fibrolamellar carcinoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19:453-71.
- Craig J, Peters R, Edmondson H. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinic-pathologic features. *Cancer* 1980;46:372-379
- Wood W, Rawlings M, Evans H. Hepatocellular carcinoma: importance of histologic classification as a prognostic factor. *Am J Surg* 1988; 155:663-666.
- Kunio Okuda. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-colangiocarcinoma variants. *Journal of gastroenterology and hematology* 2002;17:401-405.
- Moreno L, Arrieta O, García L. Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. *BMG Cancer* 2005;5:142.
- Stipa H, León G, Náquir N. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cáncer* 2006;106:1331-8.
- Berman H, Burham J, Sheahan D. Fibrolamellar carcinoma of the liver: an immunohistochemical study of nineteen cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1988;19:784-93.
- Berman M, Libbey P, Foster F. Hepatocellular carcinoma: Polygonal cell type with fibrous stroma an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer* 1980;46:1448-1452.
- Maniaci V, Davidson B, Rollesk. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma : prolonged survival with multi modality therapy. *European Journal of Surgical Oncology* 2009,35;6:617-621.
- Ichikawa T, Federle M, Grazioli L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: Pre-and posttherapy evaluation with CT and MR imaging. *Radiology* 2000,217;1:145-151.
- McCloskey J, German E, Perman J. Gynecomastia as presenting sign of fibrolamellar carcinoma of the liver. *Pediatrics* 1988,82;3:379-382.
- Meriggi F, Forni E. Surgical therapy of hepatic fibrolamellar carcinoma . *Annali Italiani di Chirurgia* 2007,78;1:53-58.
- Dadke D, Jaganath P, Krishnamorthy S. The detection of HBV antigens and HB transcripts in an Indian fibrolamellar carcinoma patient: a case study. *Liver* 2002,22;1:87-91.
- Morize Z, Sugioka A, Mizoguchi Y. Fibrolamellar carcinoma of the liver in a Japanese hepatitis B virus carrier. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2005,20;7:1136-1138.
- Toberson M, Maurucci G, Suehiro T. Review article fibrolamellar carcinoma: 2012 update *Scientifica*, article ID 743790, 2012, pag 7.
- Malt R, Galdabini J, Jeppsson B. Abnormal sex-steroid milieu in young adults with hepatocellular carcinoma. *World Journal of Surgery* 1983,7:247-252.
- Terracciano L, Tornillo L, Avoledo P. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma occurring 5 years after hepatocellular adenoma in a 14 years old girl: comparative genomic hybridization analysis. *Archives of pathology and laboratory Medicine* 2004, 128; 2:222-226
- Marchio A, Pineau P, Meddeb M. Distinct chromosomal abnormality pattern in primary liver cancer. *Oncogene* 2000,19;33:3733-3728.
- Toberson M, Kannangai R, Abraham S. Concurrent evaluation of p53, β -catenin, and alpha-fetoprotein expression in human hepatocellular carcinoma. *American Journal of Clinical pathology* 2004,122;3:377-382.
- Terris B, Pineau P, Bregeaud L. Close correlation between β -catenin gene alterations and nuclear accumulation of the protein in hepatocellular carcinoma . *Oncogen* 1999, 18 ;47:6583-6588.
- Agarwal V, Takayama K, Van J. Molecular basis of severe gynecomastia associated with aromatase expression in a fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998,83;5:1797-1800.
- Hany M, Betts D, Schmutz M. A childhood fibrolamellar hepatocellular carcinoma with increased aromatase activity and a near triploid karyotype. *Medical and pediatric oncology* 1997,28;2: 136-138.
- Evers B, Rajaraman S, Chung D. Development expression of the neurotensin gene in the rat liver. *Annals of surgery* 1993,218;2:183-188.
- Vicente R, García-Gutiérrez J, Fernández A. Carcinomatosis peritoneal como forma de presentación infrecuente del hepatocarcinoma fibrolamellar. *Radiologia* 2001,43(9):445-447.
- Ichikawa T, Federle M, Grazioli L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma Imaging and pathologic findings in 31 recent cases . *RSNA* 199;213(2):352-361.
- El-Gazzaz G, Wong W, El-Hadary et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transplant international*, 200;13(1):406-409.
- Butte J, Waugh E, Meneses M. Carcinoma hepatocelular fibrolamellar metastásico en menores de 20 años. Reporte de 2 casos tratados con intención curativa y revisión de la literatura. *Rev Méd Chile* 2009;137:394-400.
- Teitelbaum D, Tuttle S, Carey L. Fibrolamellar carcinoma of the liver, review of three cases and the presentation of a characteristic set of tumor markers defining this tumor. *Annals of surgery* 1985,202;1:36-41.
- Toberson M. Fibrolamellar Carcinoma 2012 update, *Scientifica* 2012, article ID 743790.
- Ward S, Huang J, Tickoo S. Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation. *Modern Pathology* 2010,23(9):1180-1190.
- Klein W, Molmenti E, Colombani P et al. Primary liver carcinoma arising in people younger than 30 years old. *American journal of clinical Pathology* 2005,124(4):512-518.
- Eyken P, Sciot R, Brock P. Abundant expression of cytokeratin 7 in fibrolamellar carcinoma of the liver. *Histopathology* 1990,17 (2):101-107.

33. Ross H, Daniel H, Vivekanadan P et al. Fibrolamellar carcinomas are positive for CD68. *Modern pathology* 2011,24(3):390-395.
34. Stipa F, Yoon S, Liao K. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *CANCER* 2006,106(6):1331-1338.
35. Craig J, Peters R, Edmundson H. Fibrolamellar carcinoma of the liver a tumor of adolescents and young adults. *Cancer* 1980,46:372-379.
36. Patt Y, Hassan M, Lozano R. Phase II trial of systemic continuous interferon alpha-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:421-427.
37. Marrannes J, Gryspeerdt S, Haspelslagh M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in a 65-year-old woman: CT features. *JBR-BTR*. 2005 Sep-Oct;88(5):237-40.
38. Soreide O, Czerniak A, Bradpiece H. Characteristics of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. A study of nine cases and a review of the literature. *Am J Surg*. 1986 Apr;151(4):518-23.