

## Carcinosarcoma de la vesícula biliar

### Carcinosarcoma of the gallbladder

**Dra. Zailí Gutiérrez Aleaga<sup>I</sup>, Dr. Julio Jesús Jiménez Galainema<sup>I</sup>, Dr. Urbano Leyva Moreno<sup>I</sup>, Dra. Idelmys Alarcón Arango<sup>II</sup>, Dra. Ana Mera Fernández<sup>II</sup>**

<sup>I</sup> Hospital Militar Central "Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El carcinosarcoma constituye una neoplasia poco común de la vesícula biliar, y en la literatura mundial solo se han informado alrededor de 40 casos. Se presenta el caso de una paciente femenina, mestiza, de 72 años de edad que acudió a consulta por cuadro de dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho y presencia de xantomas cutáneos en varias localizaciones. En el acto quirúrgico se encontró la vesícula biliar adherida a epiplón y duodeno con engrosamiento de la pared y se procedió a la colecistectomía. En Anatomía Patológica se realizó examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica correspondiente a vesícula biliar que a su apertura no fluía la bilis, con formación calculosa, pared engrosada y pérdida del afelpamiento de la mucosa. Microscópicamente se constató la presencia de un tumor con áreas de diferenciación glandular maligna, además de estroma sarcomatoide con zonas fusocelulares con numerosas mitosis y una matriz condroide maligna. Se indicó estudio de inmunohistoquímica con el diagnóstico presuntivo de un carcinosarcoma con los resultados siguientes: citokeratina cam 5,2 positiva, antígeno carcinoembrionario positivo focal, vimentina positiva, proteína S-100 positiva y antígeno nuclear de proliferación celular elevado en más del 60 %. La presencia del componente fusocelular pleomórfico en el contexto de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado con zonas de condrosarcoma y los resultados de la inmunohistoquímica, confirmaron el diagnóstico de carcinosarcoma de la vesícula biliar con un alto índice de proliferación tumoral, lo que implica un pronóstico desfavorable y poca sobrevida en estos casos.

**Palabras clave:** carcinosarcoma, condrosarcoma, vesícula biliar.

## ABSTRACT

Carcinosarcoma is an uncommon neoplasia of the gallbladder. Only about 40 cases have been reported in the literature worldwide. A case is presented of a female mulatto patient aged 72 who presented with abdominal pain centered on the right hypochondrium and the presence of skin xanthomas on several locations. The surgical act revealed that the gallbladder was adhering to the omentum and the duodenum, with thickening of the wall. Cholecystectomy was performed. Anatomopathological examination of the surgical piece corresponding to the gallbladder by the Pathological Anatomy service revealed that bile did not flow at its opening, and also calculus formation, a thickened wall and loss of mucosal felting. Microscopic observation revealed the presence of a tumor with malignant glandular differentiation areas and sarcomatoid stroma with fusocellular areas with numerous mitoses and a malignant chondroid matrix. Immunohistochemical examination was indicated with the presumed diagnosis of carcinosarcoma. The following results were obtained: positive cytokeratin CAM 5.2, positive focal carcinoembryonic antigen, positive vimentine, positive S-100 protein, and proliferating cell nuclear antigen elevated to more than 60%. The presence of the pleomorphic fusocellular component in the context of a moderately differentiated adenocarcinoma with areas of chondrosarcoma and the results of immunohistochemical analysis confirmed the diagnosis of carcinosarcoma of the gallbladder with a high rate of tumoral proliferation, implying an unfavorable prognosis and a short survival.

**Key words:** carcinosarcoma, chondrosarcoma, gallbladder.

---

## INTRODUCCIÓN

El carcinosarcoma constituye una neoplasia poco común; se ha descrito en diferentes localizaciones como útero, pulmón, esófago, piel y páncreas. Histológicamente se caracteriza por ser bifásico, epitelial y mesenquimal.<sup>1-3</sup> El carcinosarcoma de la vesícula biliar fue descrito, por primera vez, por Landsteiner en 1907 y existen alrededor de 67 casos no informados en la literatura médica mundial.<sup>1</sup> Este tumor se diagnostica en las edades comprendidas entre 54 y 78 años para una media de 67 años con una relación del sexo masculino: femenino de 1:2-3.<sup>1,2</sup>

El objetivo de este trabajo es describir un caso de esta afección, enfatizando las características histológicas y el comportamiento biológico del carcinosarcoma de la vesícula biliar.

## CASO CLÍNICO

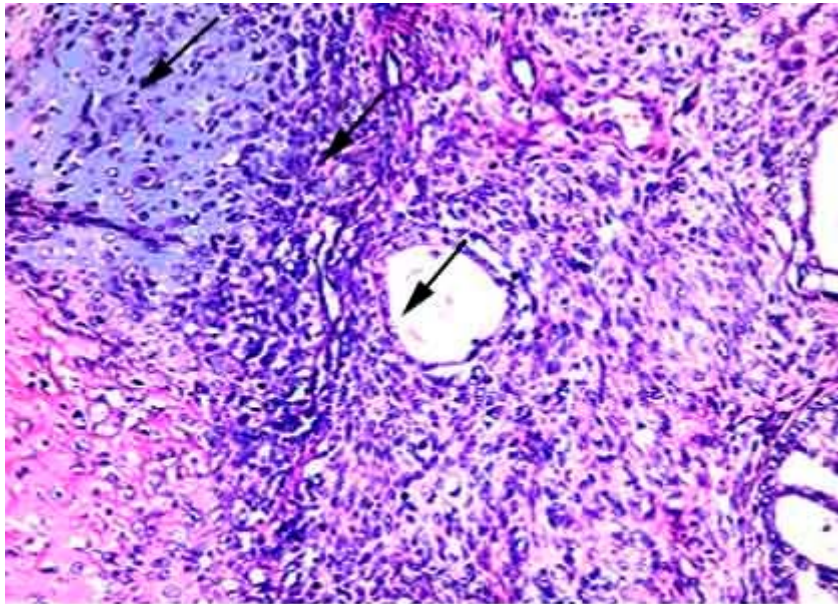
Paciente femenina, mestiza, de 72 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica que acude a consulta por cuadro de dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho y la presencia de xantomas cutáneos en varias localizaciones. Se le realizó una ecografía abdominal y se detecta vesícula biliar con paredes de 14 mm e imágenes litiásicas en cuello y fondo con bilis de estasis.

---

Se cita para cirugía electiva y en el acto quirúrgico se encontró la vesícula biliar adherida a epiplón y duodeno, con engrosamiento de la pared de aspecto inflamatorio y/o tumoral, y se procedió a la colecistectomía

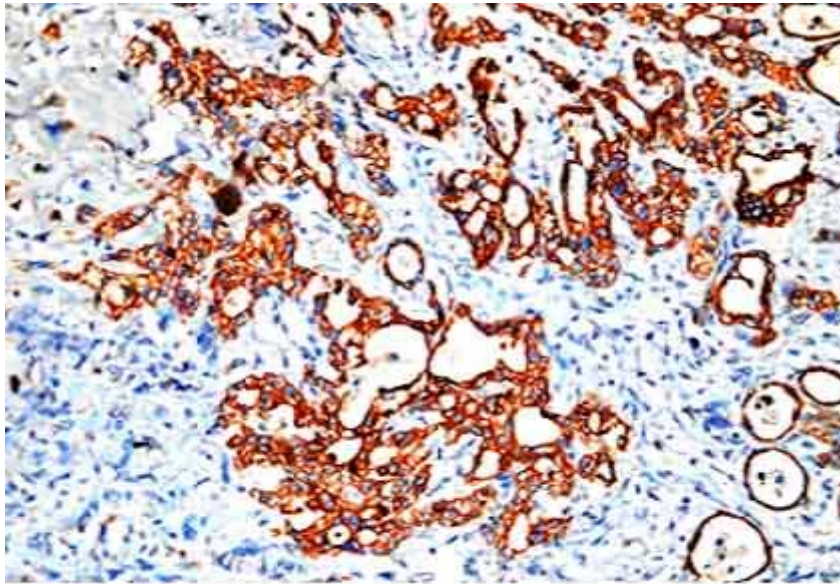
Se realizó examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica correspondiente a vesícula biliar. Se recibió vesícula biliar cerrada de 8 x 5 cm de diámetro con serosa congestiva deslustrada, a su apertura no fluía la bilis, y se encontró formación calculosa de 2,5 x 2 cm, la pared engrosada y pérdida del afelpamiento de la mucosa.

Histológicamente, se detectó que existía un área con diferenciación glandular maligna correspondiente a un adenocarcinoma moderadamente diferenciado, componente sarcomatoide con zonas fusocelulares con numerosas mitosis, marcado pleomorfismo celular, proliferación condroide maligna (condrosarcoma), infiltración hasta la grasa, permeación linfática e infiltración de troncos nerviosos (Fig. 1).

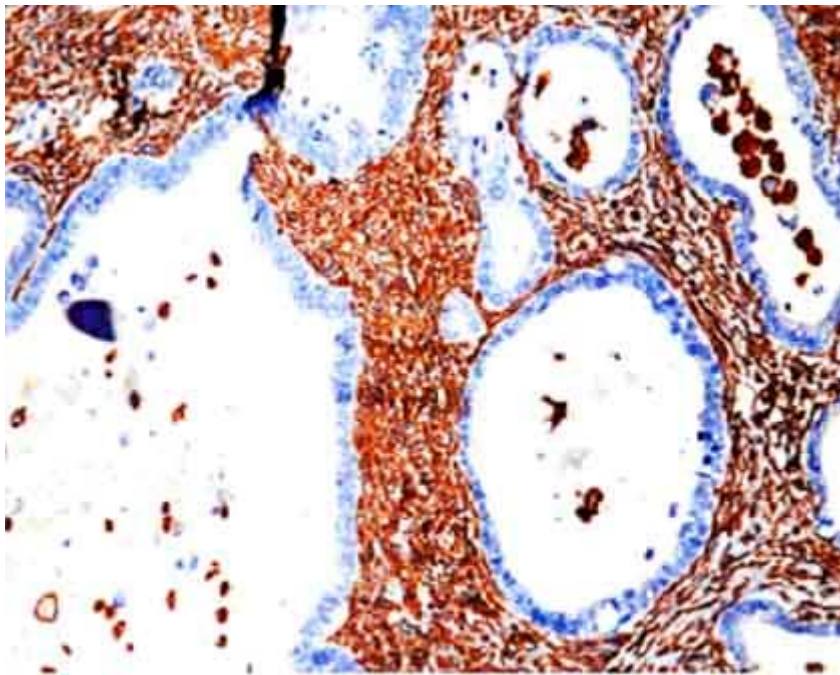


**Fig. 1.** La flecha superior señala el componente condrosarcomatoso; la flecha intermedia, el componente glandular correspondiente al adenocarcinoma y la inferior, el componente fusocelular sarcomatoso (hematoxilina/eosina x 20).

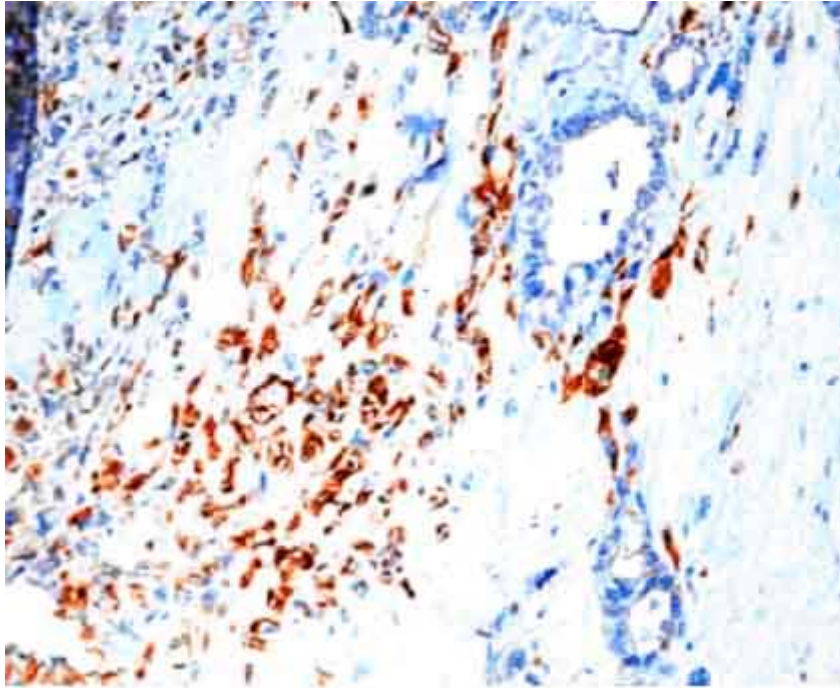
La presencia de los componentes epitelial y mesenquimal confirmó la existencia de una neoplasia maligna bifásica, para un diagnóstico presuntivo de carcinosarcoma de la vesícula biliar. Por tanto, se indicó estudio inmunohistoquímico mediante marcadores moleculares que ayudan a identificar el origen de las neoplasias. Se seleccionaron marcadores epiteliales como las citokeratinas (Ck), específicamente utilizamos la CK cam 5.2 que fue positiva, CK 34 $\beta$ E12 que fue negativa y el antígeno carcinoembrionario (CEA) que fue positivo focal; así como marcadores mesenquimales como la vimentina y la proteína S-100 que resultaron positivas en las áreas sarcomatosas de tipo condroide (Fig. 2, 3 y 4).



**Fig. 2.** Citokeratina cam 5,2 positiva en el componente epitelial (x 20).

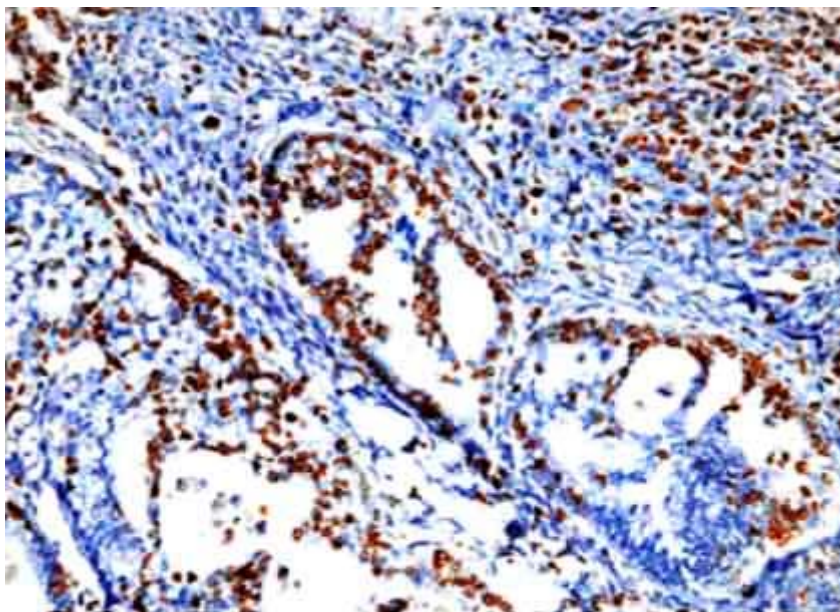


**Fig. 3.** Vimentina positiva en el componente sarcomatoso fusocelular interglandular (x 40).



**Fig. 4.** S-100 positivo en el componente sarcomatoso (x 40).

Se le realizó antígeno nuclear de proliferación celular (Ki-67) que constituye un índice de proliferación celular con una positividad de más del 60 % y el p-53, marcador molecular que representa el gen guardián del genoma, por lo que es pronóstico en algunas neoplasias, con resultado negativo (Fig. 5).



**Fig. 5.** Ki 67 (índice de proliferación celular) (x 40).

La presencia del adenocarcinoma moderadamente diferenciado con zonas de condrosarcoma y los resultados de la inmunohistoquímica confirmaron el diagnóstico de carcinosarcoma de la vesícula biliar.

La paciente no presentó complicaciones posquirúrgicas. Evolutivamente se le realizaron estudios imagenológicos, en los cuales se constataron metástasis hepáticas múltiples y falleció a los 7 meses después de operada.

## COMENTARIOS

Los tumores malignos de la vesícula biliar constituyen las neoplasias más comunes del tracto biliar y la quinta, en orden de frecuencia, del tracto gastrointestinal con una incidencia de 2,5 por 100 000 personas por año. Estos tumores son más frecuentes en mujeres y las colelitiasis se encuentran entre el 70 % y el 90 %. El riesgo de carcinoma aumenta, cuando se asocia a colelitiasis mayores de 3 cm.<sup>2,4-6</sup> En la paciente existen varios factores predisponentes como la edad, el sexo y la presencia de litiasis vesicular de 2,5 x 2 cm para padecer un cáncer de la vesícula biliar.

Por los hallazgos en el acto quirúrgico y las características macroscópicas de la vesícula biliar, se valoró la posibilidad diagnóstica de un adenocarcinoma por ser, desde el punto de vista histológico, la más frecuente.<sup>2,6,7</sup> Sin embargo, microscópicamente se confirmó un carcinosarcoma de la vesícula biliar que representa menos del 1 % de los tumores en esta localización.<sup>1</sup>

La paciente falleció 7 meses después de operada, evolución que se corresponde con lo revisado en la literatura, que plantea que los tumores de la vesícula biliar raramente se diagnostican en un estadio resecable y que a pesar de la intervención quirúrgica, la supervivencia media en 5 años es del 1 %.<sup>2,6</sup> Además presentó factores pronósticos anatomopatológicos desfavorables como: tipo histológico (carcinosarcoma), infiltración hasta la grasa, permeación linfática e infiltración de troncos nerviosos.

El carcinosarcoma de la vesícula biliar es una neoplasia infrecuente, bifásica, en la que el componente epitelial en el 80 % de los casos está representado por un adenocarcinoma con diferentes grados de diferenciación histológica y el componente sarcomatoso con células claras anaplásicas o elementos heterólogos (condroide, osteoide o rhabdomyosarcoma).<sup>1,3,8-10</sup>

Las teorías propuestas para explicar la combinación de elementos malignos epiteliales y estromales en el carcinosarcoma son las siguientes:

1. Teoría biclonal o por colisión, en la cual los componentes epitelial y estromal proliferan de forma sincrónica.
2. Teoría tumoral monoclonal o por combinación, en la que ambos componentes derivan de una célula madre en común.
3. Teoría por composición reactiva, en la que el componente estromal es una proliferación reactiva inducida por factores paracrinos epiteliales.

Actualmente, los estudios de inmunohistoquímica y citogenética demuestran el origen monoclonal de esta neoplasia, que es reclasificada como una neoplasia epitelial maligna sin demostración aún de la importancia pronóstica de la diferenciación estromal homóloga o heteróloga.<sup>1</sup>

Por lo general, el carcinosarcoma de esta localización tiene un transcurso asintomático o presenta síntomas inespecíficos, al igual que otros tipos histológicos; de ahí que se diagnostiquen en estadios avanzados y se confirmen cuando se realizan los estudios anatomopatológicos. Mediante los métodos convencionales de coloración con hematoxilina y eosina, se puede visualizar la presencia de los componentes epitelial y mesenquimal; hoy, con los estudios de inmunohistoquímica, estos elementos son más demostrativos con el uso de citokeratinas de alto y bajo peso molecular (Ck cam 5,2; Ck AE1/AE3) para el componente epitelial, la vimentina y la proteína S-100 en el componente mesenquimal de tipo sarcomatoso.<sup>1,8,11-13</sup>

En la actualidad, el antígeno Ki-67 se emplea de manera rutinaria para evaluar el grado de proliferación celular como factor pronóstico en algunos tumores malignos; en el caso representado este índice fue superior al 60 %.<sup>14,15</sup>

En esta neoplasia, al ser considerada citogenéticamente como epitelial,<sup>2</sup> el estadiamiento y su tratamiento se corresponden con la de un carcinoma de la vesícula biliar con la sumatoria de sus factores pronósticos como grado de diferenciación, infiltración, permeaciones linfática y vascular sanguíneas, borde de sección quirúrgico y metástasis a distancia.<sup>16,17</sup>

El carcinosarcoma de la vesícula biliar presenta una alta recurrencia local, metástasis sistémicas y un pronóstico desfavorable con una supervivencia de 7 a 8 meses y una sobrevida al año del 19 %. No se ha demostrado una buena respuesta al tratamiento con quimioterapia.<sup>1</sup>

Se concluye que la presencia del componente fusocelular pleomórfico en el contexto de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado con zonas de condrosarcoma y los resultados de la inmunohistoquímica, confirmaron el diagnóstico de carcinosarcoma de la vesícula biliar con un alto índice de proliferación tumoral, lo que implica un pronóstico desfavorable y poca sobrevida de estos casos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tapia O, Roa JC, Antonio L. Carcinosarcoma de la vesícula biliar: Caso clínico. Rev Chilena de Cirugía. 2011; 63(1): 76-80.
2. Scott S. Gallbladder and extrahepatic biliary tree. In: Sternberg SS. Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilking; 1999. p. 1629-70.
3. Zhang L, Chen Z, Fukuma M, Lee L Y, Wu M. Prognostic significance of race and tumor size in carcinosarcoma of Gallbladder: A meta-analysis of 68 casos. Int J Clin Pathol 2008; 1: 75-83.
4. Ai- Wen W, Xiao-Dong W, Jia-Fu JL. Carcinosarcoma of Gallbladder: A case report. Chinese J Cancer Res. 2005; 17(4): 301-4.
5. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2010. [cited 2010 Aug 26]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/commoncancers>
6. Mitchell RS, Kumar, V, Abbas AK, Fausto N. Robbins basic pathology. Philadelphia: Saunders; 2007.

7. Parra-Márquez ML, Martínez-Garza H, Sánchez Antínez D, Cabañas López A, Ramírez Garza M, González-Quintanilla A. Adenocarcinoma de la vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a colecistectomía. *Cir Ciruj.* 2005;73:97-100.
8. Ajiki T, Nakamura T, Fujino Y, Suzuki Y, Takeyama Y, Ku Y, et al. Carcinosarcoma of the gallbladder with chondroid differentiation: Case Report. *J Gastroenterol.* 2002;37:966-71.
9. Uzun MA, Koksall N, Gunerhan Y, Celik A, Gunes P. Carcinosarcoma of the Gallbladder: Report of a Case. *Surg Today.* 2009;39:168-71.
10. Sodergren MH, Silva MA, Read-Jones SL, Hubscher SG, Mirza DF. Carcinosarcoma of the biliary tract: two case reports and a view of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:683-5.
11. Huguet KL, Hughes CB, Hewitt WR. Gallbladder carcinosarcoma: A case report and literature review. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:818-21.
12. Kim MJ, Yu E, Ro JY. Sarcomatoid carcinoma of the gallbladder with a rhabdoid tumor component. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:406-8.
13. Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry. Theranostic and Genomic Applications. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2010.
14. Roa I, Elorza X, Lantadilla S, Ibacache G, Aretxabala X. Proliferación celular en la mucosa de la vesícula biliar no tumoral en colecistitis crónicas litiásicas. Expresión de Ki-67 en matrices de tejidos. *Rev Med Chile.* 2009;137(7):881-7.
15. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* 2008;17:323-34.
16. Kuroki T, Tajima Y, Matsuo K, Kanematsu T. Genetic alterations in Gallbladder carcinoma. *Surg Today.* 2005;35:101-5.
17. Goldin RD, Roa JC. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. *Chile Histopathology.* 2009;55:218-29.

Recibido: 3 de abril de 2013.

Aprobado: 13 de mayo de 2013.

*Zailí Gutiérrez Aleaga.* Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental y Carretera de Asilo, Habana del Este, CP 11700, La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: zailiga@infomed.sld.cu