

# Carcinoma epidermoide puro-combinado de vesícula biliar

GERMÁN CALDERILLO-RUIZ<sup>1</sup>, ROBERTO HERRERA-GOEPFERT<sup>2</sup>,  
CONSUELO DÍAZ-ROMERO<sup>1</sup>, BERENICE CARBAJAL-LÓPEZ<sup>1</sup>,  
HORACIO LÓPEZ-BASAVE<sup>3</sup>

## Gallbladder epidermoid carcinoma

**Background:** Gallbladder epidermoid carcinoma is rare and more common in women over 55 years of age. **Aim:** To report the features of 15 patients with gallbladder epidermoid carcinoma. **Material and Methods:** Review of medical records of patients with gallbladder cancer in an oncology service. **Results:** Of 207 patients with gallbladder cancer, 15 patients aged 53-72 years, 93% women had an epidermoid component in their cancer. Forty percent were diabetic and 33% had cholelithiasis. All had locoregional extension of the tumor. A cholecystectomy was done in nine patients (using open surgery in six). In six patients, only a biopsy was done. Median survival was 4.2 months. **Conclusions:** Gallbladder epidermoid carcinoma is uncommon and has a bad prognosis.

(Rev Med Chile 2018; 146: 1438-1443)

**Key words:** Carcinoma; Gallbladder; Prognosis; Survival.

<sup>1</sup>Oncología Médica, Unidad Funcional de Oncología Gastrointestinal, Instituto Nacional de Cancerología, México.

<sup>2</sup>Subdirección de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, México.

<sup>3</sup>Departamento de Cirugía Oncológica Gastrointestinal, Instituto Nacional de Cancerología, México.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores no declaran conflictos de interés.

Recibido el 2 de abril de 2018, aceptado el 23 de noviembre de 2018.

Correspondencia a:

Dr. Germán Calderillo Ruiz  
Unidad Funcional de Oncología Gastrointestinal,  
Instituto Nacional de Cancerología.

Teléfono: 5628-0400 ext 52101, 63200.

calderillo06@yahoo.com.mx

El carcinoma de la vesícula biliar es una neoplasia poco común en Europa y América del Norte, tiene una incidencia alta en algunas áreas de América Latina y Asia<sup>1,2</sup>. Los principales factores de riesgo incluyen: colestiasis, obesidad, infecciones crónicas de la vesícula biliar, factores hormonales y la exposición ambiental a químicos específicos<sup>3</sup>. Se presenta más en mujeres mayores de 55 años<sup>4</sup>. Histológicamente, puede ser dividido en cuatro subtipos: 1) adenocarcinoma (con los subtipos papilar, tubular, mucinoso o en anillo de sello) (80 a 95%); 2) carcinoma epidermoide (CE) y adenoescamoso (CAE) (2 a 10%); 3) carcinoma indiferenciado (2 a 7%) y otras neoplasias (carcinoma de células pequeñas, sarcomas, melanomas y linfomas)<sup>5-8</sup>.

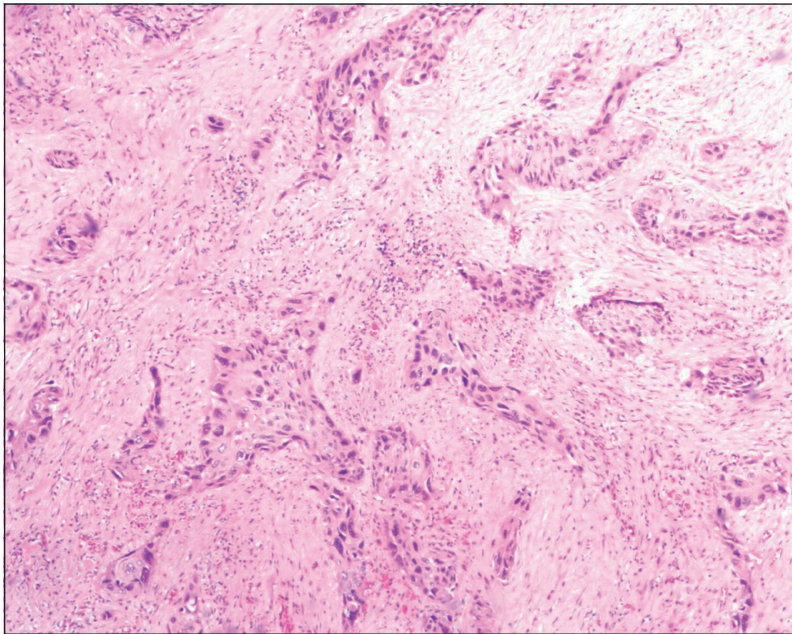
Se presentan las características principales de 15 casos de carcinoma, incluyendo epidermoide (7) y adenoescamoso (8) atendidos en el servicio de Oncología Médica del Instituto Nacional de Cancerología, México.

## Material y Métodos

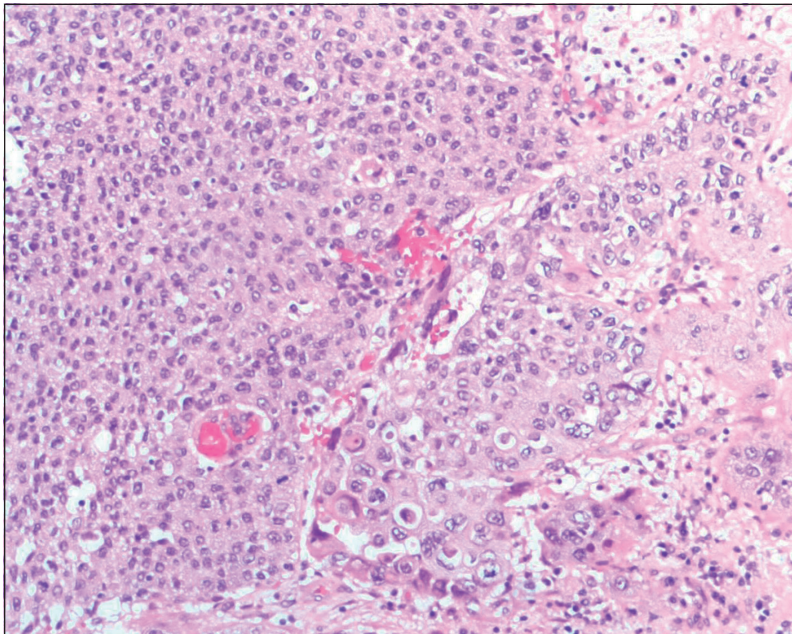
Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó una serie de 15 casos de pacientes con carcinoma epidermoide y adenoescamoso de la vesícula biliar. Se empleó el *software* SPSS para el cálculo de estadística descriptiva y el método de Kaplan-Meier para el cálculo de supervivencia global.

## Resultados

De septiembre de 1998 a diciembre de 2016, se atendieron 207 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma (relación mujer:hombre de 4:1), de los cuales, 8 presentaban diagnóstico de carcinoma epidermoide (CE) (Figuras 1 y 2) y 7 más con carcinoma adenoescamoso; los 15 casos de carcinomas con componente epidermoide correspondieron a 6,5% del total de los pacientes.



**Figura 1.** Se observan láminas de células neoplásicas que infiltran el espesor de la pared de la vesícula biliar (Hematoxilina y eosina, 4X).



**Figura 2.** Las células neoplásicas presentan núcleos pleomórficos con citoplasma eosinófilo abundante. Hay además, células con queratinización (Hematoxilina y eosina, 20X).

La Tabla 1 describe las características clínicas de los pacientes; 93,33% fueron mujeres con media de edad de 61,2 años (53-72). Dentro de los antecedentes, 6 pacientes presentaban diabetes mellitus, 7 hipertensión y 2 más diagnóstico previo de cáncer de mama. Cinco pacientes refirieron sa-

ber que padecían de litiasis vesicular. Los síntomas más frecuentes fueron dolor en hipocondrio derecho (73%), pérdida de peso (60%), tumor palpable (53%) y astenia (40%). El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histológico fue de 5 meses (2-12 meses).

**Tabla 1. Características clínicas pacientes con carcinoma epidermoide de vesícula biliar**

Características	Pacientes n = 15 (100%)
Sexo	
Hombre	1 (6%)
Mujer	15 (94%)
Edad	
Media (DS)	61 (14,5)
Antecedentes personales patológicos	
Diabetes mellitus tipo 2	6 (40%)
Hipertensión arterial	7 (46%)
Otro tipo de cáncer (mama)	2 (14%)
*RT mama derecha	
Signos y síntomas	
Dolor	14 (93%)
Pérdida de peso	9 (60%)
Astenia	10 (66%)
Tumor palpable	8 (53%)
Náuseas	7 (46%)

Los parámetros de laboratorio iniciales (Tabla 2), indican principalmente hipoalbuminemia (60%), anemia (53%) con niveles séricos menores de lo normal, mientras que en seis pacientes se observaron niveles anormales de antígeno carcinoembrionario (ACE) por arriba de 10 ng/mL y de Ca 19-9 (> 35 U/ML).

En cuanto al procedimiento quirúrgico, se realizó colecistectomía en 9 pacientes, incluyendo laparoscópica (3) y cirugía abierta (6). El resto fue sometido a exploración quirúrgica con biopsia (6). Se efectuó resección multiorgánica (colcecistectomía y hemicolectomía derecha, hepatectomía parcial y resección de pared abdominal) en un paciente.

Se documentó enfermedad localmente avanzada en 2 casos y enfermedad metastásica en 13 casos con actividad pulmonar, en hígado y peritoneo por contigüidad, pulmón y peritoneo (Tabla 3).

A las 2 pacientes con enfermedad localmente avanzada se les ofreció cirugía y radioterapia alcanzando una supervivencia de 31 y 95 semanas. Ocho pacientes recibieron tratamiento paliativo con quimioterapia, incluyendo esquemas como capecitabina, gemcitabina y platino, Seis de ellos

**Tabla 2. Datos de laboratorio al ingreso de las pacientes**

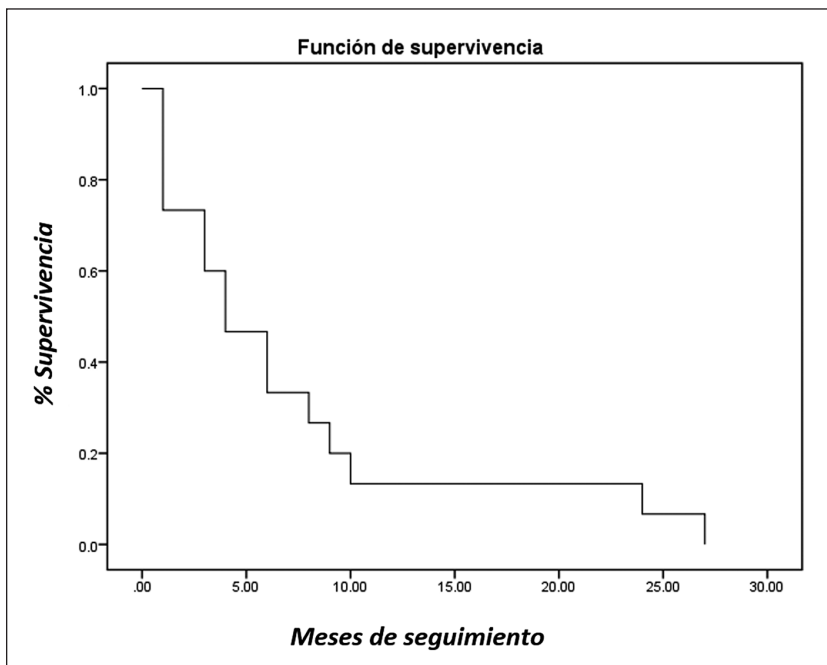
Caso	Bilirrubina total g/dL	Albúmina g/dL	Hemoglobina gr/dL	ACE ng/mL	Ca19-9 U/mL
1	6,83	3,5	14,2	ND	10,6
2	5,8	3	9,8	ND	ND
3	ND	2,3	11,3	ND	36,8
4	0,4	2,7	10,3	3,5	ND
5	0,3	2,5	9,8	26,1	42,2
6	0,9	2,6	7,9	18,9	169
7	0,7	3,4	10,9	30,6	2,5
8	26,4	3,6	14	324	1914
9	0,6	3,7	14,4	8,3	6
10	0,7	3,1	13,9	93,8	13,8
11	1,4	1,9	10,1	88,5	2932
12	ND	ND	15,6	ND	4,02
13	0,5	3,9	15,8	1,04	18,6
14	0,4	2,4	9,3	4,47	30,3
15	0,6	4	12,4	3,79	66,2

ACE: Antígeno carcinoembrionario. ND: no determinado. GGT: Gama Glutamyl Transferasa. DHL: Deshidrogenasa láctica.

**Tabla 3. Características quirúrgicas, otros tratamientos y resultado final**

	Tipo cirugía	Histología	Infiltración	QT	RT	Estado	SV (semanas)
1	CCL-A	CE	LA	-	35,5 Gy	Muerta	31
2	CCL-A	CE	Ganglio, hígado	-	-	Muerta	5
3	LAPE+B	CE	Pulmón	Cape 1c	-	Muerta	3
4	CCL-L	CE	Epilón	Cape 2c	-	Muerta	17
5	LAPE+B	CE	Hígado	Gemci 1c	-	Muerta	10
6	LAPE+B	CE	Hígado	Gemci 1c	-	Muerta	17
7	LAPE+B	CE	Hígado, peritoneo	-	-	Muerta	22
8	LAPE+B	CE	Hígado, pulmones	-	-	Muerta	5
9	CCL-A	AE	LA	Gemci 1c	35,5 Gy	Muerta	95
10	CCL-A	AE	Hígado	-	-	Muerta	5
11	CCL-L	AE	Ganglio cístico + litiasis vesicular	-	-	Muerta	10
12	CCL-A	AE	Hígado, peritoneo	5FULV 4c	23 Gy 4F	Muerta	38
13	CCL-L	AE	Hígado	GemOx 10c/ Gemci 7c / Paclitaxel 2c	-	Muerta	108
14	LAPE+B	AE	Hígado, peritoneo	Gemci 2c	-	Muerta	24
15	CCL-A	AE	Peritoneo, hígado	Gemox 8c/Cape 3c	-	Muerta	36

CCL: colecistectomía; B: biopsia; RMO: resección multiorgánica; CE: carcinoma epidermoide; AE: carcinoma adenoescamoso; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; SV supervivencia; Cape: Capecitabina, Gemci: Gemcitabina; 5FULV: 5 Fluoracilo + Leucovorin; GemOx: Gemcitabina + Oxaliplatino.

**Figura 3.** Curva de supervivencia pacientes carcinoma epidermoide.

no presentaron beneficio debido a progresión tumoral con falla hepática. Las 2 pacientes restantes recibieron tratamiento paliativo por 8 y 10 ciclos, quienes alcanzaron enfermedad estable al cuarto y sexto ciclo del tratamiento respectivamente.

Se realizó el análisis de supervivencia global para todo el grupo en estudio, reportando una mediana de supervivencia global de 4 meses (HR 1,44 IC 95% 1,16-6,84) (Figura 3).

## Discusión

Las neoplasias malignas de la vesícula biliar ocupan el quinto lugar entre las neoplasias del tracto digestivo<sup>6</sup>. El carcinoma epidermoide y adenoescamoso se presentan más frecuentemente en mujeres con edad entre 40<sup>a</sup> y 70<sup>a</sup> década de la vida, con una proporción de 3:1<sup>7-9</sup>; similar a la presentada en nuestro estudio 4:1 (M:H) con edad media de 60 años. Seis de los quince pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus, enfermedad metabólica muy común en México que habitualmente está asociada con obesidad y sedentarismo.

Si bien no hay síntomas característicos para el carcinoma con diferenciación epidermoide, los más comunes en nuestra serie fueron dolor abdominal, pérdida de peso, tumor palpable y astenia, con un tiempo de evolución corto, lo que señala un crecimiento rápido. Al momento del diagnóstico generalmente se identifican niveles bajos de hemoglobina y albúmina en la mayoría de los pacientes<sup>7</sup>, como ocurrió en nueve y ocho de los casos presentados respectivamente. El antígeno carcinoembrionario y el Ca 19-9 se observaron anormales en 6/15 pacientes analizados. Estos marcados tumorales no son específicos de la neoplasia vesicular, y solo se relacionaron con la extensión de la enfermedad.

La litiasis vesicular es el principal factor de riesgo en estos carcinomas, así como el tiempo que se padece<sup>9,12</sup>; antecedente prevalente en 5/15 casos presentados en este estudio con 5 meses promedio de evolución.

El origen del carcinoma epidermoide en la vesícula biliar se desconoce, aunque la mayoría de los autores sugieren su origen a partir de una metaplasia pre-existente<sup>10</sup>. Otros consideran que se origina a partir de la diferenciación epidermoide de un adenocarcinoma previo, resultado

de una expresión fenotípica mixta de las células neoplásicas<sup>7</sup>.

Las opciones terapéuticas dependerán de la extensión de la enfermedad, en etapas tempranas el tratamiento quirúrgico es recomendado, con colecistectomía y resección en bloque del tejido hepático adyacente en sospecha de infiltración. La hepato-pancreatoduodenectomía está justificada en caso de diseminación localizada sin metástasis o diseminación peritoneal; misma introducida como una opción, dado el tipo de diseminación observado<sup>13-15</sup>. En 10 pacientes se realizó colecistectomía y en 1 caso se practicó resección multiorgánica. El estudio BILCAP, demuestra el beneficio de la adyuvancia en la supervivencia global de pacientes con carcinoma de la vesícula biliar, sin embargo, incluye sólo 2 histologías: el adenocarcinoma y colangiocarcinoma sin incluir la histología de tipo epidermoide, por tal motivo, no se cuenta con un esquema de tratamiento adyuvante estándar para esta histología, sólo a manera de paliación<sup>16,18</sup>.

El EC Y AC presentan crecimiento agresivo con infiltración local en órganos adyacentes como hígado, estómago, duodeno y colon transversal, así como metástasis ganglionares regionales ocasionales<sup>11</sup>. Se considera que el componente epidermoide posee una capacidad proliferativa mayor que el glandular<sup>10</sup> y por tanto, su pronóstico es peor en comparación con el adenocarcinoma<sup>7</sup>. En este estudio los sitios más comunes de metástasis fueron hígado y epiplón (73%).

La mayoría de los pacientes mueren alrededor de los 6 meses después del diagnóstico, en casos en los que no es posible realizar cirugía radical. Todos los pacientes presentados en esta serie fallecieron por actividad tumoral documentando una mediana de supervivencia de 4 meses, principalmente con disfunción hepatobiliar.

## Conclusiones

El carcinoma de la vesícula biliar con componente epidermoide es raro y es más frecuente en mujeres mayores de 55 años. La resección quirúrgica es el tratamiento indicado en etapas iniciales. Dado que la mayoría de los pacientes se diagnostican con gran carga tumoral locorregional, el principal tratamiento es la paliación. El uso de quimioterapia y/o radioterapia debe ser considerado solo con fines paliativos.



## Referencias

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
- Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591-602.
- Lazcano-Ponce EC, Miguel JF, Muñoz N. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 349-64.
- Del Pozo AC, De Battista S, Velasco D, et al. Carcinoma epidermoide de vesícula: análisis de nuestra casuística. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35: 162-4.
- Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D: carcinoma of the gallbladder: histologic types, stage of disease, and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1493-7.
- Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 465-75.
- Kun-Ming Chan, Ming-Chin Yu, Wei-Chun Lee, et al. Adenosquamous/squamous cell carcinoma of the gallbladder. *J Sur Oncol* 2007; 95: 129-34.
- Konstantinidis IT, Deshpande V, Genevay M, et al. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades. *Arch Surg* 2009; 144: 441-7.
- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, et al. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4: 167-76.
- Nishihara K, Nagai E, Izumi Y, et al. Adenosquamous carcinoma of the gallbladder: a clinicopathological, immunohistochemical and flow cytometric study of twenty cases. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 389-99.
- Karasawa T, Itoh K, Komukai M, et al. Squamous cell carcinoma of the gallbladder. Report of two cases and review of literature. *Acta Pathol Jpn* 1981; 31: 299-308.
- Cariati A, Cetta F. Squamous-cell and non-squamous-cell carcinoma of the gallbladder have different risk factors. *Lancet Oncol* 2003; 4: 393-4.
- Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Radical surgery for gallbladder cancer: a worthwhile operation? *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 160-3.
- Khaira HS, Awad RW, Thompson AK. Squamous cell carcinoma of the gallbladder presenting with a biliary-colic fistula. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 581-2.
- Oohashi Y, Shirai Y, Wakai T, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Adenosquamous carcinoma of the gallbladder warrants resection only if curative resection is feasible. *Cancer* 2002; 94 (11): 3000-5.
- Miyazaki K, Tsutsumi N, Kitahara K, et al. Hepatopancreatoduodenectomy for squamous and adenosquamous carcinoma of the gallbladder. *Hepato-Gastroenterol* 1995; 42: 47-50.
- Todoroki T, Kawamoto T, Otsuka M, et al. Benefits of combining radiotherapy with aggressive resection for stage IV gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1585-91.
- Primrose JN, Fox R, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, Anthony DA, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study 2017; 4006-6.