



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 29 • Junho 2014

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Carcinossarcoma da vesícula biliar: revisão da literatura a propósito de um caso clínico

Gallbladder Carcinosarcoma: a case report and review of the literature

Sandra Carlos¹, Catarina Góis¹, Gabriela Machado¹, Luís Galindo², Javier Mulet², Nuno Carvalho², António Folgado³, Maria J. Brito⁴, João Corte-Real³

¹ Interno de Especialidade de Cirurgia Geral, ² Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral,

³ Assistente Graduado de Cirurgia Geral, ⁴ Assistente Graduado de Anatomia Patológica

Serviço de Cirurgia Geral – Hospital Garcia de Orta

RESUMO

O carcinossarcoma da vesícula biliar é uma doença rara que se caracteriza por apresentar um componente epitelial e mesenquimatoso em simultâneo no mesmo tumor. Dada a sua inespecificidade sintomática e imagiológica, o seu diagnóstico é difícil e habitualmente tardio. O estadiamento TNM não aparenta ter valor prognóstico e a ressecção cirúrgica continua a ser a única arma terapêutica disponível, apesar da elevada taxa de recorrência e a baixa sobrevida que lhe estão associadas. Apresentamos o caso clínico de uma mulher de 52 anos de idade com um carcinossarcoma da vesícula biliar submetida a colecistectomia com ressecção hepática do leito vesicular e linfadenectomia do hilo hepático com recorrência precoce da doença, ilustrando o comportamento agressivo desta entidade clínica.

Palavras chave: *Carcinossarcoma, Vesícula biliar, Pseudocarcinossarcoma, Carcinoma Sarcomatóide, Diferenciação cartiláginea.*

ABSTRACT

Carcinosarcoma of the gallbladder is a rare malignancy characterized by both malignant epithelial and mesenchymal components in the same tumor. Given its symptomatic and radiologic nonspecificity the diagnosis is difficult and usually late. The TNM staging system does not appear to have prognostic value and surgical resection remains the only therapeutic weapon, despite the high recurrence and low survival rates associated. The authors report the case of a 52-year-old woman with a gallbladder carcinosarcoma who underwent a cholecystectomy with hepatic wedge resection and hilar lymphadenectomy with an early recurrence of the disease, illustrating the aggressive behavior of this clinical entity.

Key words: *Carcinosarcoma, Gallbladder, Pseudocarcinosarcoma, Sarcomatoid Carcinoma, Cartilaginous differentiation.*

INTRODUÇÃO

O carcinossarcoma representa menos de 1% dos carcinomas da vesícula biliar (VB), existindo cerca de 100 casos descritos na literatura inglesa [1,2,3].

Por definição, caracteriza-se por apresentar em simultâneo, no mesmo tumor, um componente epitelial e um componente mesenquimatoso [1,2,4].

Os carcinossarcomas estão descritos em vários órgãos, nomeadamente pulmão, rim, útero, pâncreas,



esófago, laringe, glândulas salivares e tireóide [1,5], sendo a localização mais frequente o útero, onde também é designado por tumor mülleriano maligno misto [5].

Os carcinossarcomas da VB são tumores muito agressivos que disseminam por contiguidade, via hematogénica e via linfática, sendo o seu diagnóstico habitualmente tardio. A única atitude terapêutica com intenção curativa é cirúrgica, encontrando-se, no entanto, associada a uma taxa de recidiva e de mortalidade elevadas [1].

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 52 anos de idade, que recorre ao serviço de urgência por quadro de dor abdominal com duas semanas de evolução localizada no hipocôndrio direito, tipo moínha, sem fatores de agravamento ou alívio, acompanhada de vômitos alimentares. Ao exame objetivo encontrava-se normotensa, normocárdica, apirética, apresentando mucosas coradas, anictéricas e desidratadas, com massa palpável no hipocôndrio direito, 4 cm abaixo do rebordo costal, de bordos regulares, consistência dura, indolor à palpação superficial e profunda.

Analicamente apresentava hemoglobina de 11.6 g/L, AST-51 UI/L, ALT-118 UI/L, bilirrubina total 0.7 mg/dL, gamaGT-48 UI/L, fosfatase alcalina – 105 U/L e sem elevação dos marcadores tumorais (CEA, CA19.9, CA125, α -fetoproteína).

Efetuiu ecografia abdominal que revelou “hepatomegália multinodular, com lesões expansivas mistas, a maior parte predominantemente sólidas. Vesícula biliar distendida, de paredes espessadas, com lesões sólidas endoluminais vegetantes. Vias biliares intra-hepáticas não ectasiadas. Pâncreas e vias biliares extra-hepáticas de difícil apreciação. Sem líquido livre intra-abdominal” (Figura 1A). Este exame foi complementado por TC que revelou “vesícula distendida com lesões sólidas vegetantes endoluminais. Dilatação do cístico e vias biliares intra-hepáticas direitas. Rim direito aumentado de tamanho, em íntima rela-

ção com lesão encefaloide adjacente à vesícula biliar” (Figura 1B).

Dada a dificuldade em determinar a etiologia da lesão descrita efetuou RMN abdominal que mostrou “volumosa lesão expansiva com cerca de 17 × 12,6 cm, mista, com áreas sólidas, que envolve o parênquima hepático a nível da região do hilo e próximo da boca da vesícula biliar crescendo para o interior da mesma. Esta apresenta paredes proeminentes com cálculos e imagem de vegetações polipoides no seu interior. A lesão parece invadir/comprimir a confluência dos ductos biliares intra-hepáticos condicionando dilatação dos mesmos”, excluindo ponto de partida renal (Figura 1C). Efetuou biópsia da lesão que revelou neoplasia maligna, com elevada suspeição para carcinossarcoma.

Na laparotomia constatou-se a presença de vesícula biliar distendida, com uma volumosa massa encefaloide de crescimento exoluminal que condicionava compressão das estruturas hilares do fígado e duodeno. Procedeu-se à colecistectomia com ressecção em massa da lesão com a vesícula biliar, ressecção hepática do leito vesicular e linfadenectomia do pedículo hepático. O exame extemporâneo excluiu envolvimento do cístico.

Por apresentar insuficiência respiratória no pós-operatório imediato, foi transferida para UCI para suporte ventilatório, de onde teve alta ao 17º dia de pós-operatório.

O exame histológico revelou “vesícula biliar com áreas de adenocarcinoma *in situ* na mucosa vesicular e áreas de adenocarcinoma moderadamente diferenciado que invade toda a parede da vesícula e a ultrapassa, com extensas áreas sarcomatosas com diferenciação cartilaginosa, sem invasão do fragmento de tecido hepático ressecado em conjunto com a parede vesicular ou do cístico. Conclusão: Carcinossarcoma da vesícula biliar com extensão extra-vesicular e metástases ganglionares – pT3 N1, R0” (Figura 2).

A doente foi readmitida 1 mês e meio após a cirurgia com quadro de dor, distensão abdominal e vômitos alimentares, tendo efetuado TC abdominal que revelou a presença de “múltiplas lesões expansivas



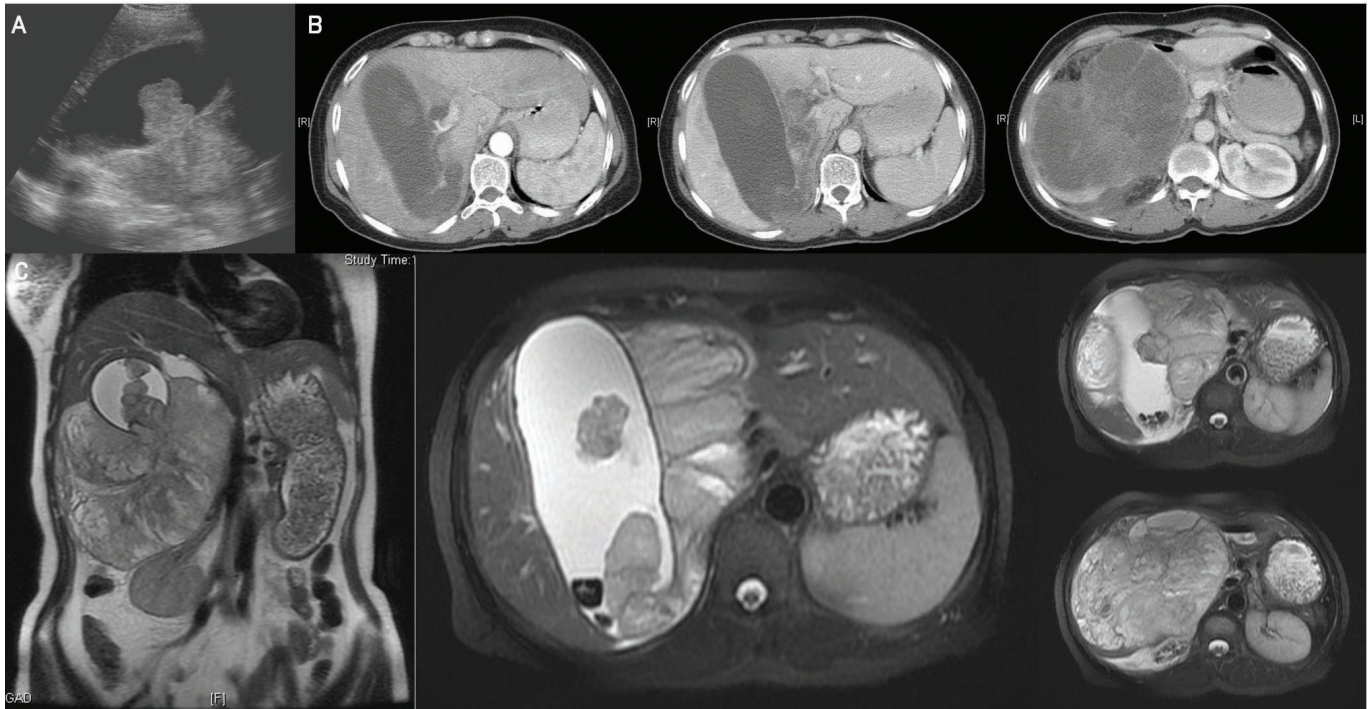


FIG. 1: Estudo imagiológico efetuado – A) Ecografia abdominal; B) CT abdominal; C) RMN abdominal

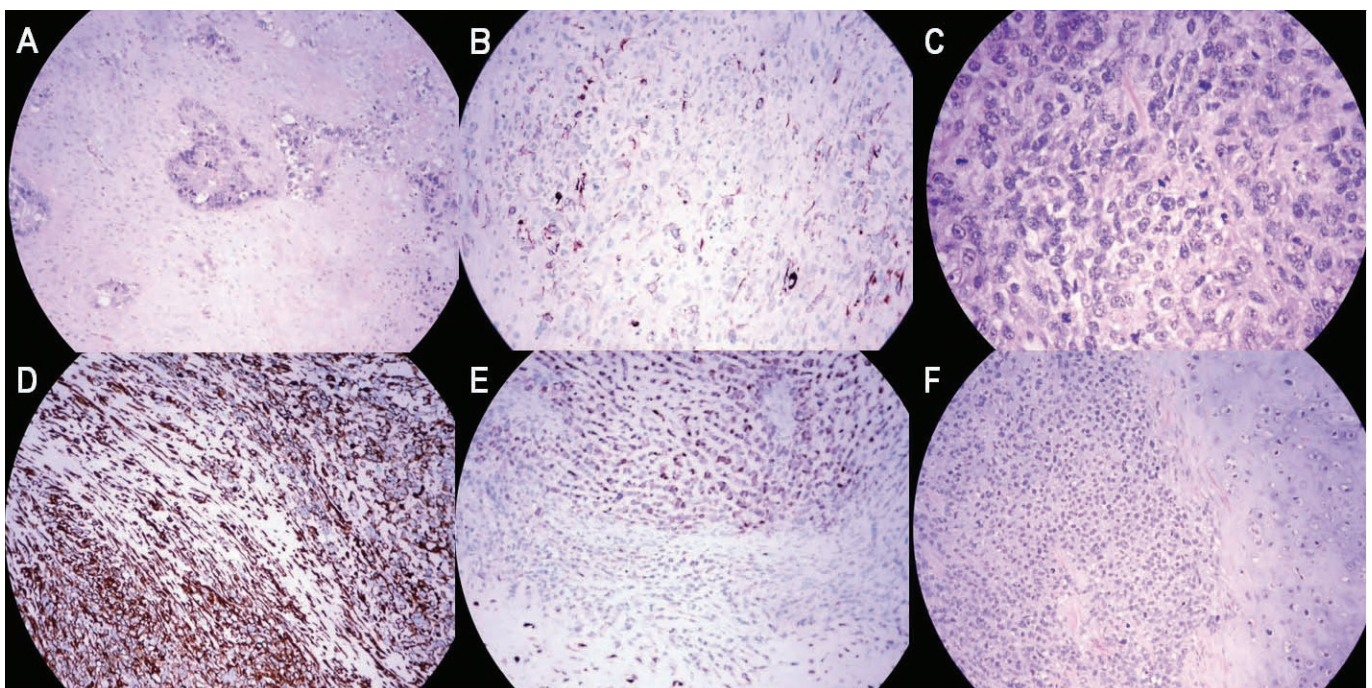


FIG. 2: Exame histológico compatível com Carcinossarcoma da vesícula biliar. A) Adenocarcinoma moderadamente diferenciado da vesícula biliar, que infiltra a parede da vesícula; B) Marcação positiva para citoqueratinas AE1/AE3 no componente epitelial; C) Componente mesenquimatoso da neoplasia, com células com núcleos pleomórficos, hiper cromáticos com nucléolos proeminentes, extensa atividade mitótica atípica; D) Marcação positiva para vimentina no componente mesenquimatoso; E) Marcação imunohistoquímica positiva para proteína S100 para o componente sarcomatoso; F) Componente mesenquimatoso com diferenciação cartilaginosa





FIG. 3: CT com evidência de recidiva intra-abdominal.

de grandes dimensões (maiores com 12×13 cm), intra-abdominais e retroperitoneais, com topografia interansas, peri-hepáticas em relação com recidiva e disseminação de patologia primitiva conhecida” (Figura 3). Faleceu ao 51º dia de pós-operatório.

DISCUSSÃO

O carcinossarcoma da vesícula biliar foi pela primeira vez descrito em 1907 por Karl Landsteiner [1,4].

O diagnóstico de carcinossarcoma obriga a presença concomitante de um componente epitelial (carcinoma) e mesenquimatoso (sarcoma) [1,2,4]. Na literatura existem várias designações para esta entidade clínica, nomeadamente, carcinoma sarcomatóide, carcinoma de células fusiformes, carcinoma misto ou carcinoma indiferenciado sem outra especificação [1,4].

A histopatogénese dos carcinossarcomas é pouco conhecida, existindo várias teorias que pretendem esclarecer a presença de componente epitelial e mesenquimatoso no mesmo tumor [2]:

a) Teoria da colisão neoplásica: duas linhagens celulares distintas entre si (sarcoma e carcinoma), de crescimento síncrono e com limites bem definidos, não ocorrendo mistura das linhagens celulares;

b) Modelo da metaplasia celular: proliferação maligna de origem epitelial que sofre uma desdiferenciação sarcomatóide; esta hipótese baseia-se em estudos imunohistoquímicos que verificaram alterações sarcomatosas em carcinomas induzidas pela radioterapia e mutações do gene p. 53;

c) Hipótese das células estaminais totipotentes: células mioblásticas, células müllerianas primitivas ou do tecido paramesonéfrico que retêm a capacidade de transformação sarcomatosa.

O carcinossarcoma da via biliar é considerado uma neoplasia epitelial [4] que se pode ter duas formas de apresentação histológica: uma em que há uma diferenciação sarcomatosa (Carcinossarcoma verdadeiro); e outra em que há uma desdiferenciação carcinomatosa (Pseudocarcinoma) [3]:

– Carcinossarcoma verdadeiro: verifica-se a presença de dois componentes que surgem simultaneamente no mesmo tumor, o componente epitelial (carcinoma) e o componente mesenquimatoso. O componente epitelial (carcinomatoso) trata-se habitualmente de adenocarcinoma ou, menos frequentemente, de carcinoma pavimento celular [1,2,4]. O componente mesenquimatoso pode ser constituído por sarcoma



homogéneo consistindo tipicamente por células fusiformes ou pode apresentar uma diferenciação em elementos celulares heterotópicos como cartilagem (condrossarcoma), osso (osteossarcoma) e músculo liso (rabdmiossarcoma) [1,2,3,4];

- Pseudocarcinossarcoma: o componente epitelial (carcinoma) sofre uma transformação sarcomatóide, apresentando habitualmente células fusiformes anaplásicas[3]. Este subtipo dos carcinossarcoma da vesícula biliar é também designado por carcinoma pleomórfico de células fusiformes, carcinoma sarcomatóide ou carcinoma anaplásico [1,2,3] e apresenta uma maior agressividade, já que a replicação tumoral se dá com o dobro da velocidade [3].

O diagnóstico definitivo é assim anatomopatológico, sendo necessária a demonstração por imuno-histoquímica 2 componentes histológicos no mesmo tumor. O componente carcinomatoso deve ser positivo para marcadores epiteliais como a citoqueratina e EMA (antigénio epitelial membranar), enquanto o componente sarcomatoso deverá ser positivo para marcadores mesenquimatosos como a vimetina, desmina e actina. Nos doentes com pseudocarcinossarcoma o componente sarcomatoso é também positivo para marcadores epiteliais (citoqueratina e a EMA), refletindo a sua origem [1,3].

No caso apresentando, o exame anatomopatológico verificou a presença concomitante de um componente epitelial e sarcomatoso, em que o componente epitelial consiste em adenocarcinoma com marcação positiva para citoqueratinas AE1 e AE3 (marcador epitelial) e o componente sarcomatoso apresenta marcação positiva para vimentina (marcador de tecido sarcomatoso) e S100 (marcador de diferenciação cartilágnea), mas negativa para marcadores epiteliais. Este padrão imuno-histoquímico permitiu assim concluir quanto à presença de um carcinossarcoma da vesícula biliar verdadeiro com diferenciação cartilágnea.

Em termos epidemiológicos, o carcinossarcoma da vesícula biliar é mais frequente em mulheres (3,25 F: 1 M), a partir da 6ª década de vida, encontrando-

-se associada a litíase vesicular entre 66,7 a 74% dos casos [4]. A sintomatologia associada é inespecífica, sendo o sintoma mais frequente a dor abdominal habitualmente localizada no hipocôndrio direito que se pode fazer acompanhar de anorexia, náuseas e vômitos, icterícia e febre [1,2,5]. Em 56% dos casos objetivava-se a presença de massa abdominal palpável [2].

O diagnóstico inicial é habitualmente imagiológico [1] sendo a TC o exame de eleição [2]. Os achados imagiológicos mais comuns são de massa vesicular sólida, polipóide, de crescimento endoluminal [2]. O diagnóstico diferencial faz-se com carcinoma da vesícula biliar, vesícula de porcelana ou litíase intravesicular calcificada quando na presença de calcificações da parede vesicular ou do seu conteúdo endoluminal [2,3]. A presença de calcificações intratumorais ou a presença de lesões de crescimento endoluminal de grandes dimensões são sinais muito sugestivos de carcinossarcoma [2,5]. Segundo Okabayashi *et al*, numa revisão de 36 casos, o carcinossarcoma apresenta maiores dimensões do que os outros carcinomas da VB e localiza-se em 25% dos casos no infundíbulo, em 50% dos casos no corpo e em 25% no fundo [2].

Não existe um marcador tumoral específico para esta entidade clínica, havendo alguns casos descritos de elevação do CA 19.9 e CEA [2,3].

O caso descrito é representativo dos factos epidemiológicos mais comuns: mulher, na 6ª década de vida, com litíase vesicular associada (apesar de assintomática). Permite também ilustrar a inespecificidade diagnóstica desta entidade já que a manifestação clínica inicial foi de dor abdominal e vômitos alimentares, associada a massa abdominal indolor à palpação no hipocôndrio direito. O estudo laboratorial não apresentou alterações e o estudo imagiológico por TC não permitiu o diagnóstico, tendo sido complementado RM abdominal que excluiu etiologia ou envolvimento renal.

O diagnóstico é habitualmente tardio, apresentando a maioria doença localmente avançada ou já metastizada aquando do diagnóstico [1,2]. A metastização hepática e peritoneal é comum, havendo rela-



tos de secundarização extra-hepática nas suprarenais, pâncreas, diafragma e vértebras torácicas [1].

Segundo Zhang *et al*, a sobrevida média após diagnóstico de carcinossarcoma da VB é de 17,5 meses, sendo a sobrevida mediana de 5,5 meses. A sobrevida a 1 e 5 anos é de 19+5% e 16+5%, respetivamente [4]. Segundo Okabayashi *et al*, a sobrevida é inferior à verificada para os adenocarcinomas da VB o que pode ser explicado pelo facto de 2/3 dos doentes apresentarem aquando do diagnóstico invasão da serosa ou de estruturas adjacentes. A sobrevida a 5 anos é de 88.9% em doentes com doença confinada a muscular própria (estadio I), o que ocorre em apenas 35,7% dos doentes com carcinossarcoma da VB [2].

A incidência do carcinossarcoma da VB é maior no Japão, Chile, América do Sul e Índia, tendo-se verificado uma maior sobrevida média e a 5 anos dos indivíduos japoneses por comparação com os americanos e indianos. A vantagem prognóstica deve-se a fatores genéticos, à deteção precoce e maior agressividade cirúrgica na abordagem destes doentes [4]. A dimensão da lesão como factor de prognóstico relaciona-se com o grau de invasão da parede vesicular e estruturas adjacentes. A presença de invasão da serosa e/ou de órgãos adjacentes e a resseção tumoral não R0 são fatores de mau prognóstico [2].

Outros fatores estudados como idade, sexo, presença de litíase, tipo de componente epitelial ou mesenquimatoso não revelaram importância prognóstica [4].

A litíase vesicular está presente em doentes com carcinossarcoma da VB em 66,7% a 74% dos casos [4,5] mas não apresenta valor prognóstico. Alguns autores atribuem-lhe valor etiopatogénico importante já que se reconhece a sua relação com o risco de desenvolvimento de carcinoma da VB, documentando pelos achados de displasia epitelial, hiperplasia atípica, carcinoma *in situ* associada a colecistite crónica calculosa. Por outro lado, verifica-se ainda a proporcionalidade entre tamanho da litíase e o risco de desenvolvimento de carcinoma [4].

Relativamente aos tipos histológicos não se verificou qualquer diferença em termos de sobrevida entre os dois subgrupos histológicos (carcinossarcoma

verdadeiro e pseudocarcinossarcoma) ou, nos casos de carcinossarcoma verdadeiro, no que diz respeito ao tipo de diferenciação apresentada (cartilaginosa, osteóide ou rabiomióide) [4].

Tal como para o adenocarcinoma da VB, a única abordagem terapêutica potencialmente curativa é cirúrgica [1,2,3], dependendo esta do estadio da doença [4].

Dada a sua raridade, não existe um sistema de estadiamento específico para o carcinossarcoma da VB [1], sendo utilizada para esse efeito a classificação TNM do International Union Against Cancer [2] (Quadro 1) ou a classificação de Nevin modificada (Quadro 2) para os adenocarcinomas da VB [4].

A colecistectomia e linfadenectomia do pedículo é o procedimento indicado para a doença confinada à mucosa e lâmina própria (estadio I da classificação TNM), devendo esta ser alargada ao leito vesicular e eventualmente à via biliar extra-hepática (na presença de evidência de invasão do cístico) em estadios mais avançados [5]. Esta indicação resulta da análise dos resultados obtidos para o carcinoma da vesícula biliar em que se verificou um aumento da sobrevida a 5 anos de 40% para 90% com a realização da colecistectomia alargada em doentes com estadio II e III da classificação TNM. Para além disso, a análise comparativa das séries japonesas (colecistectomia alargada) com as séries ocidentais (colecistectomia isolada) verificou uma sobrevida a 5 anos de 77% vs 39% e de 9% vs 1% para estadios I e IV respetivamente, o que reforça a importância da colecistectomia alargada (linfadenectomia pedicular, resseção do leito hepático e eventual resseção da via biliar extra-hepática) nos doentes com doença confinada a vesícula biliar [4].

A resseção alargada a órgãos adjacentes numa tentativa de alcançar uma resseção R0 não contribui para o aumento da sobrevida, estando associada a uma maior morbi/mortalidade [3,5].

Apesar do estadiamento TNM ter valor prognóstico para os carcinomas da VB, no que diz respeito ao carcinossarcoma esse valor não está demonstrado [5]. Liu *et al*, analisaram 48 doentes com estadios II a IV e demonstraram uma sobrevida média de 2,5 meses que era independente do estadiamento tumoral [5].



QUADRO. 1: Classificação TNM da AJCC dos Carcinomas da Vesícula Biliar – 7ª edição

Classificação TNM (7ª edição) – Estadiamento do Carcinoma da VB		
Tumor primário (T)		ESTÁDIOS
T0	Sem evidência de tumor	Estadio 0 Tis N0 M0
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	
T1	Invade lâmina própria ou muscular	Estadio I T1 N0 M0
T1a	Invade lâmina própria	
T1b	Invade muscular	
T2	Invade tecido conectivo perimuscular, sem extensão além da serosa ou para o fígado	Estadio II T2 N0 M0
T3	Perfura a serosa (peritoneu visceral) e/ou invade fígado e/ou outro órgão adjacente (estômago, duodeno, cólon, pâncreas, epíplon, vias biliares extra-hepáticas)	
T4	Invade a veia porta ou artéria hepática ou 2 ou mais órgãos ou estruturas extra-hepáticas	Estadio IIIA T3 N0 M0
Gânglios Linfáticos Regionais (N)		
N0	Sem evidência de metástases ganglionares regionais	Estadio IIIB T1-3 N1 M0
N1	Metástases ganglionares em nódulos ao longo do cístico, via biliar comum, artéria hepática e/ou veia porta	
N2	Metástases ganglionares em nódulos periaórticos, pericava, artéria mesentérica superior e/ou celíacos	Estadio IVA T4 N0-1 M0
Metástases		
M0	Sem evidência de metástases	Estadio IV B qualquer T qualquer N M1
M1	Metástases à distância	

QUADRO 2: Classificação de Nevin modificada do Carcinoma da VB

Classificação de Nevin modificada	
I	Carcinoma <i>in situ</i>
II	Não ultrapassa a parede da VB
III	Invasão transmural da VB para o leito hepático
IV	Metástases linfáticas
V	Invasão de outros órgãos ou metástases à distância

Esta observação sugere que a partir do momento que há invasão da parede vesicular além da muscular o prognóstico da doença é invariavelmente mau, sendo a sobrevida habitualmente inferior a 1 ano.

Apesar da terapêutica cirúrgica agressiva, o carcinosarcoma da vesícula biliar apresenta um prognóstico muito reservado, com desenvolvimento de recorrência em média 1 ano após intervenção, mesmo após resseções R0 [1,2,3]. No caso clínico apresentado, a intervenção cirúrgica permitiu efetuar uma ressecção R0 mas, como esperado numa doente com doença em estadio III (T3N1M0) da classificação TNM e IV de Nevin, verificou-se uma recidiva precoce que motivou o óbito da doente. A opção pela intervenção cirúrgica neste contexto prendeu-se com a inexistência de um diagnóstico histológico definitivo, numa doente jovem e previamente saudável que permita simultaneamente ressecção com intenção curativa e a palição sintomática.



Até à data não existe nenhum esquema de quimioterapia ou radioterapia, neoadjuvante ou adjuvante, que se tenha demonstrado eficiente no tratamento desta patologia [1,2,3].

Existem alguns casos publicados na literatura que referem o uso de QT adjuvante com uma resposta clínica mínima, sem benefício em termos de controlo da recidiva ou aumento da sobrevida [2,3,5]. Os agentes mais frequentemente utilizados são o 5-fluorouracil, utilizado habitualmente no tratamento do carcinoma da VB, e a oxaliplatina utilizada no tratamento dos sarcomas [5]. Pu *et al* [5] relatam o primeiro caso de associação destes dois agentes no tratamento adjuvante de uma doente de 59 anos com carcinossarcoma da VB com envolvimento da via biliar extra-hepática, submetida a colecistectomia com ressecção da via biliar extra-hepática e linfadenectomia do pedículo com reconstrução por hepaticojejunostomia em Y de Roux, sem evidência de recidiva aos 6 meses de *follow-up* apesar do avançado estadio da doença.

CONCLUSÃO

O carcinossarcoma da VB é uma doença rara, de mau prognóstico, cujo conhecimento atual resulta de um pequeno número de casos descritos na literatura. O mecanismo preciso de carcinogénese é ainda desconhecido, o que dificulta a determinação da atitude terapêutica mais indicada que permita taxas de sobrevida aceitáveis.

O caso clínico apresentado ilustra o mau prognóstico desta entidade clínica associado à habitual apresentação tardia e agressividade tumoral, que apesar da extensão da ressecção cirúrgica efectuada, resultou na recidiva precoce e óbito da doente. Todos estes dados parecem indicar a necessidade de uma terapêutica concomitante ou alternativa à abordagem cirúrgica, nomeadamente quimioterapia com agentes moleculares dirigidos e/ou radioterapia, no sentido de otimizar o controlo da doença e aumentar a sobrevida destes doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Ho-Hyun K, Young-Hoe H et al. Carcinossarcoma of the gallbladder: report of two cases. *Surg Today*. 2012; 42: 670-675. DOI 10.1007/s00595-012-0160-6
- [2] Okabayashi T, Sun ZL et al. Surgical outcome of carcinossarcoma of the gall bladder: A review. *World J Gastroenterol*. 2009. 15(39): 4877-4882. DOI: 10.3748/wjg.15.4877
- [3] Park SB, Kim YH. Primary carcinossarcoma of the gallbladder; *J Korean Surg Soc*. 2012. 82: 54-58
- [4] Zhang L, Chen Z et al. Prognostic Significance of Race and Tumor Size in Carcinossarcoma of Gallbladder: a Meta-Analysis of 68 Cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008. 1:75-83
- [5] Pu JJ, Wu W; Gallbladder carcinossarcoma. *BMJ case reports*. 2011. DOI:10.1136/bcr.05.2010.3009

Correspondência:

SANDRA CARLOS
e-mail: sandra.carlos@gmail.com

Data de recepção do artigo:

18-06-2013

Data de aceitação do artigo:

19-05-2014



