

Carcinosarcoma de vesícula en paciente con mutación patogénica de PALB2.

Scarlet Berenice Urtecho Suarez¹, Ricardo Yaya Tur¹, Isidro Machado Puerto², Tatiana Ugalde¹, Marcos Melian Sosa¹

1. Servicio de Oncología médica Fundación Instituto Valenciano de Oncología.
2. Servicio de Anatomía Patológica Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

INTRODUCCION

El carcinoma de vesícula es una entidad infrecuente siendo el 0.5% de todas las neoplasias digestivas y la histología más común es el adenocarcinoma¹

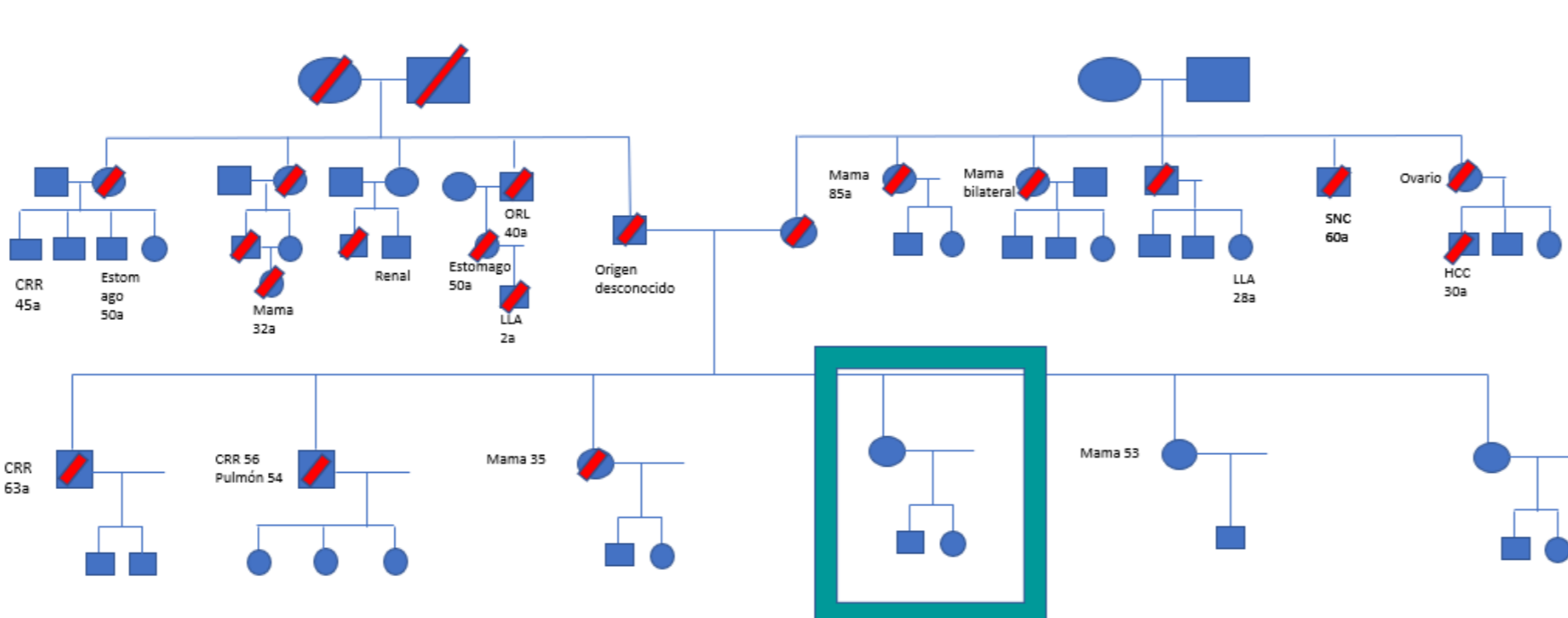
El carcinosarcoma es un tipo extremadamente raro, muy agresivo, con un pronóstico infausto caracterizado por tener un componente epitelial y mesenquimal. La prevalencia es menor al 1% y los datos provienen de series de casos y no se tiene una caracterización molecular definida². La presentación clínica es tardía, principalmente con metástasis hepáticas y peritoneales.

PALB2 es el socio principal de unión al BRCA2 y participa en la recombinación homóloga, siendo vital para la reparación del DNA cuando existe roturas de doble cadena, es decir, participa en el mantenimiento de la integridad del genoma³ La coexistencia entre el carcinoma de vesícula y la mutación Palb2 es rara y no se han descrito casos en carcinosarcoma.

CASO CLINICO

Varón de 64 años con antecedentes de diabetes tipo 2, hipertensión arterial y SAOS y portador de mutación patogénica en el gen PALB2c.1653T>G p(Tyr551Ter) exón 4.

ARBOL GENEALOGICO



En abril de 2019 fue diagnosticado de un adenocarcinoma de colon transverso estadio IIIA (pT3N1). Se realizó hemicolecotomía y posteriormente 4 ciclos de CAPOX adyuvante.

En enero de 2021 a raíz de un cuadro de cólico biliar y colestasis se realizó una ecografía abdominal que mostró una vesícula biliar distendida ocupada por lesión ecogénica hipoecoica. En la resonancia hepática se confirmó engrosamiento difuso de la pared con captación de contraste tardío sin claros signos de infiltración hepática ni colecistitis aguda.

En marzo de 2021 se practicó una colecistectomía y hepatectomía parcial del segmento IV. La anatomía patológica reveló un **carcinosarcoma de vesícula** moderadamente diferenciado con invasión linfocelular y perineural sin infiltración hepática con margen de resección quirúrgico libre de tumor. La inmunohistoquímica fue positiva para CK(AE1/AE3), CK7, E12, SMARCA4, SMARCB1/INI1, Vimentina, sin alteraciones en MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y BAP1.

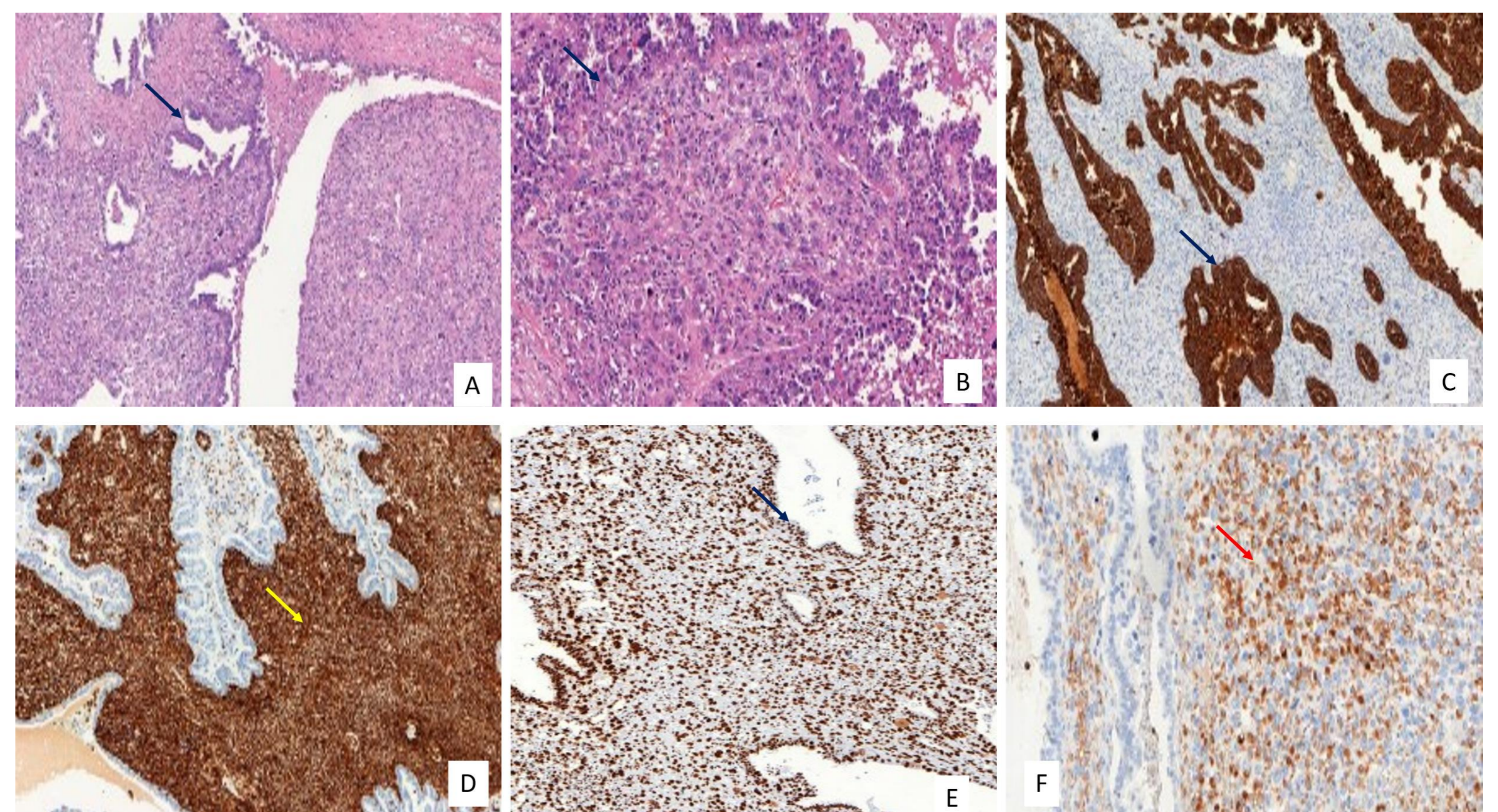
No se realizó linfadenectomía del hilio hepático. Estadaje final: pT2bNx.

En abril de 2021, al no realizarse linfadenectomía, se decidió dar 6 ciclos de adyuvancia con cisplatino y gemcitabina dada la sensibilidad de los platinos a las mutaciones HRD.

Actualmente está en seguimiento y sin signos de recaída en su último control.

DISCUSION

- El carcinosarcoma es una neoplasia infrecuente y de mal pronóstico con menos de 100 casos reportados en la literatura.
- Se ha asociado a mutaciones en TP53, ELF3, ARID1A, alteraciones en genes de la transición epitelio-mesénquima y de la vía TGF-β⁵ pero no en genes reparadores del DNA como si en el adenocarcinoma de vesícula (6%)⁵.
- PALB2 es una proteína que interactúa con BRCA2 y es necesaria para reparar el daño del DNA. La mutación en PALB2 está presente en el 1.8% del carcinoma de vesícula.
- Cuando existe una pérdida de función en la línea germinal de PALB2 confiere mayor riesgo de cáncer de mama, páncreas, ovario y otros⁶. La variante PALB2c.1653T>A(The p.Y551X) se ha reportado en heterocigosis en el cáncer de mama y anemia de Falconi, pero no en las cohortes grandes de agregación del genoma⁷.
- A pesar de que los datos de **carcinosarcoma son limitados, no se ha descrito ninguno asociado a mutación en PALB2**, por lo que se requiere de más evidencia que ayuden a entender esta entidad.



A Tinción con hematoxilina y eosina se observa tumor bifásico con dos componentes epitelial (flecha) y mesenquimal, H/E 20x. B. Tinción con hematoxilina y eosina se observa tumor bifásico con dos componentes epitelial (flecha) y mesenquimal, H/E 40x. C. Positividad intensa y difusa citoplasmática y de membrana para CK7 en el componente epitelial (flecha). Componente mesenquimal negativo, 20x. D. Positividad intensa y difusa citoplasmática y de membrana para vimentina en el componente mesenquimal (flecha). Componente epitelial negativo, 20x. E. Positividad intensa y difusa nuclear para MLH1 en el componente epitelial (flecha) y mesenquimal, 10x. F. Positividad intensa y difusa citoplasmática y de membrana para CK7 en el componente epitelial (flecha). Componente mesenquimal negativo, 20x. G. Positividad moderada y parcheada citoplasmática y de membrana para PD-L1 en el componente mesenquimal (flecha). El componente epitelial es negativo, 20x. Probablemente el proceso de transición epitelial mesenquimal induce expresión de PD-L1 en el componente mesenquimal.

CONCLUSIONES

- El carcinosarcoma de vesícula es una entidad rara cuyas características moleculares y genómicas aun siguen siendo estudiadas.
- No se ha descrito ningún caso entre la asociación de la mutación PALB2 con el carcinosarcoma de vesícula.

BIBLIOGRAFIA

1. Teng, T. Z. J., Chua, B. Q. Y., & Shelat, V. G. (2021). Carcinosarcoma of gallbladder: A world review. *World Journal of Clinical Oncology*, 12(12), 1244–1263. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i12.1244>
2. Chen, X., Zhou, Y., Shu, X., Wei, G., & Qiu, M. (2021). Gallbladder carcinosarcoma: current perspectives and new development. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 15(10), 1107–1114. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1919509>
3. Wu, S., Zhou, J., Zhang, K., Chen, H., Luo, M., Lu, Y., Sun, Y., & Chen, Y. (2020). Molecular mechanisms of PALB2 function and its role in breast cancer management. *Frontiers in Oncology*, 10, 301. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00301>
4. Chaturvedi, A., Kumar, V., & Gupta, S. (2021). Molecular oncology of gall bladder cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 12(51), 57–64. <https://doi.org/10.1007/s13193-019-01008-2>
5. Ebata, N., Fujita, M., Sasagawa, S., Maejima, K., Okawa, Y., Hatanaka, Y., Mitsuhashi, N., Nakamura, T., Hirano, S., & Nakagawa, H. (2021). Molecular classification and tumor microenvironment characterization of gallbladder cancer by comprehensive genomic and transcriptomic analysis. *Cancers*, 13(4), 733.
6. Janssen, B., Bellis, S., Koller, T., Tischkowitz, M., & Liaw, S.-S. (2020). A systematic review of predicted pathogenic PALB2 variants: an analysis of mutational overlap between epithelial cancers. *Journal of Human Genetics*, 65(2), 199–205. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0680-7>
7. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H. L., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), 405–424.