

ARTÍCULOS ORIGINALES

Caracterización inmunofenotípica del Colangiocarcinoma. Revisión de 67 casos diagnosticados en el laboratorio de Patología Contreras Robledo en los últimos 5 años.

Immunophenotypic characterization of cholangiocarcinoma: a review of 67 cases diagnosed at the Contreras Robledo Pathology Laboratory over the past five years

¹ Rosario P, Franchely; ¹ Fernández G, Isabel; ² Peña M, Carolin; ² Sánchez F, Salma; ² Rodríguez L, Nelsin; ³ Flaquer F, Alexis; ¹ Contreras M, Félix

¹ Laboratorio de Patología Contreras Robledo, Santiago de los Caballeros, República Dominicana y Facultad de Ciencias de la salud Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra

² Residente de Medicina Interna, Clínica Universitaria Unión Médica, Santiago de los Caballeros, República Dominicana

³ Radiólogo-Intervencionista y Médico Internista, Clínica Universitaria Unión Médica, Santiago de los Caballeros, República Dominicana

Correspondencia: rosariofranchely@gmail.com | **Recibido:** 22 Sept. 2025 | **Aceptado:** 29 Dic. 2026 | **Publicado:** 15 Ene

2026 **DOI:** 10.1234/rdg.2026.01.01

RESUMEN

Introducción: El colangiocarcinoma (CCA) es una neoplasia maligna del epitelio biliar cuyo diagnóstico diferencial con otras neoplasias hepáticas y metástasis hepáticas suele ser complejo. En este contexto, el análisis inmunofenotípico es una herramienta esencial para su caracterización. **Objetivos:** Caracterizar el perfil inmunohistoquímico de los colangiocarcinomas diagnosticados en el Laboratorio de Patología Contreras Robledo en los últimos 5 años. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo entre enero de 2020 y agosto de 2025. Se evaluaron variables demográficas, morfológicas y los hallazgos inmunofenotípicos. **Resultados:** Se identificaron 67 casos, con predominio femenino (61.1%) y una edad media de 61 años (rango: 16-89). El marcador CK19 fue positivo en todos los casos evaluados. El inmunofenotipo más frecuente fue CK7+/CK20-, observado en el 92.8% de los casos. Los marcadores hepáticos, Hep-Par1 y Arginasa-1 fueron negativos en un 95% de los casos. **Conclusiones:** El CCA presenta un perfil inmunofenotípico característico, la combinación CK7+/CK20- y la negatividad de marcadores hepatocelulares y/o otros marcadores metastásicos resultan útiles para el diagnóstico diferencial frente a otras neoplasias hepáticas y metástasis de otras neoplasias.

Palabras claves: colangiocarcinoma, inmunohistoquímica, marcadores, CK7, CK20, mucinas

ABSTRACT

Background: Cholangiocarcinoma (CCA) is a malignant neoplasm of the biliary epithelium whose differential diagnosis from other primary hepatic neoplasms and hepatic metastases is often challenging. In this context, immunophenotypic analysis is an essential tool for its characterization. **Objectives:** Characterize the immunohistochemical profile of cholangiocarcinomas diagnosed at the Contreras Robledo Pathology Laboratory over the past five years. **Methods:** A descriptive, retrospective study was conducted between January 2020 and August 2025. Demographic and morphological variables, as well as immunophenotypic findings, were evaluated. **Results:** A total of 67 cases were identified, with a female predominance (61.1%) and a mean age of 61 years (range: 16-89). The CK19 marker was positive in all evaluated cases. The most frequent immunophenotype was CK7+/CK20-, observed in 92.8% of cases. Hepatic markers Hep-Par1 and Arginase-1 were negative in 95% of cases. **Conclusions:** CCA exhibits a characteristic immunophenotypic profile. The combination of CK7+/CK20- and the absence of hepatocellular markers and/or other metastatic markers is useful for the differential diagnosis from other hepatic neoplasms and metastases from other primary tumors.

Keywords: cholangiocarcinoma, immunohistochemistry, markers, CK7, CK20, mucins



Introducción

El colangiocarcinoma (CCA) es una neoplasia maligna originada en el epitelio del árbol biliar, caracterizada por su agresividad clínica y un pronóstico generalmente desfavorable. Se considera la segunda neoplasia primaria más frecuente del hígado, después del carcinoma hepatocelular (1). Desde el punto de vista anatómico, el CCA se clasifica en tres subtipos: intrahepático, perihiliar y distal, según la localización en el sistema biliar (2).

El diagnóstico de CCA en personas menores de 40 años es excepcional. La edad promedio de presentación se sitúa en torno a los 50 años, con una ligera mayor prevalencia en el sexo masculino (1). A pesar de su baja frecuencia relativa, esta neoplasia representa cerca del 3 % de todos los tumores del tracto gastrointestinal y entre el 10 % al 15 % de las neoplasias del sistema hepatobiliar (2).

Entre sus variantes anatómicas, el colangiocarcinoma perihiliar es el más común, abarcando aproximadamente el 50 % de los casos, seguido por la localización distal (40 %) y la forma intrahepática (10 %) (3). La incidencia del CCA presenta una notable variabilidad geográfica. En regiones endémicas como el sudeste asiático, especialmente en Tailandia, se han reportado tasas de incidencia de hasta 113 casos por cada 100,000 habitantes, asociadas principalmente a factores de riesgo locales como infecciones parasitarias crónicas por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* (4).

El análisis histológico constituye la base del diagnóstico patológico en las neoplasias. Sin embargo, en ciertos casos, especialmente en muestras pequeñas obtenidas mediante biopsia, la evaluación convencional con tinción de hematoxilina y eosina puede no ser suficiente para establecer un diagnóstico definitivo. En este contexto, la inmunohistoquímica representa una herramienta diagnóstica complementaria de gran valor. Esta técnica es ampliamente utilizada por su versatilidad, relativa facilidad de aplicación y costo accesible. Además, en algunos casos, los patrones de expresión inmunohistoquímica pueden correlacionarse con la presencia de alteraciones genéticas específicas, proporcionando información pronóstica o terapéutica relevante (5).

El diagnóstico diferencial entre el colangiocarcinoma (CCA), el carcinoma hepatocelular y las metástasis hepáticas de otros adenocarcinomas representa un desafío significativo en la práctica histopatológica. En estos casos, el estudio inmunofenotípico mediante paneles de anticuerpos se vuelve esencial para establecer una correcta identificación tumoral. El uso combinado de marcadores como CK7, CK19 y CK20, junto con marcadores hepato-específicos, contribuye a aumentar la precisión diagnóstica, permitiendo distinguir entre neoplasias primarias hepáticas y lesiones metastásicas (1).

Particularmente en el CCA, la expresión de citoqueratinas como CK7 y CK19, asociadas con marcadores de diferenciación pancreatobiliar como MUC1, conforma un perfil inmunofenotípico característico. Esta combinación permite apoyar el diagnóstico y, en algunos casos, orientar hacia el origen primario del tumor cuando la presentación clínica no es concluyente (6).

El objetivo de este estudio ha sido caracterizar, desde el punto de vista inmunohistoquímico, los casos de colangiocarcinoma diagnosticados en el Laboratorio de Patología Contreras Robledo durante los últimos cinco años. Esta investigación busca aportar datos relevantes sobre el perfil inmunofenotípico del colangiocarcinoma en la República Dominicana, dada la limitada disponibilidad de estudios locales que aborden esta temática.

Material y método

Se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo que abarcó el período comprendido entre el 1 de enero de 2020 y el 30 de agosto de 2025. Se incluyeron todos los casos con diagnóstico histopatológico de colangiocarcinoma (CCA) registrados en el archivo del Laboratorio de Patología Contreras Robledo durante dicho intervalo.

Para cada caso, se recopilaron los datos demográficos (edad y sexo), así como las características morfológicas e inmunofenotípicas, según los informes histopatológicos disponibles. La evaluación

incluyó la expresión de marcadores inmunohistoquímicos utilizados como parte del protocolo diagnóstico.

El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva utilizando el software Microsoft Excel.

Resultados

Se identificaron un total de 67 casos de CCA (tabla 1), de los cuales 26 son varones (38.8%) y 41 mujeres (61.1%). La edad media es de 61 años, la mediana de 63 años con un rango de 16-89 años.

Tabla 1. Características demográficas	N
Sexo	
Femenino	41 (61.1%)
Masculino	26 (38.8%)
Edad (años)	
Edad < 40 años	3 (6.0%)
Edad ≥ 40 años	64 (94.0%)
Rango de edad (años)	16-89
Edad media (años)	61
Mediana de edad (años)	63
Edad media según sexo (años)	
Masculino	57.4
Femenino	63.1

Los marcadores biliares fueron los más comúnmente aplicados en nuestra serie. El CK19 fue positivo en el 100% de los casos evaluados, mientras que el CK7 mostró positividad en el 92.5% de casos. El inmunofenotipo más frecuente es la combinación CK7+/CK20-, observado en 52 casos (92.8%) (Tabla 2), de los cuales 32 se identificaron en mujeres (61.5%) y 20 en hombres (38.5%). (tabla 3). La combinación CK7+/CK20+ se observó 4 casos, 3 en mujeres y 1 en hombres. No se identificaron patrones de CK7-/CK20- ni CK7-/CK20+. (Figuras 1 y 2)

Tabla 2. Patrones de inmunohistoquímica

Patrones	Número de casos	%
CK7+/CK20-	52	92.8
CK7+/CK20+	4	7.14
CK7-/CK20-	0	0
CK7-/CK20+	0	0
CK19+	29	100%
CDX-2+	8	38.09%
MUC1+	3	75%
MUC5ac+	3	30%

Tabla 3. Inmunofenotipo CK7/CK20 según sexo

Inmunofenotipo	Mujeres	Hombres	Total N
CK7+/CK20-	32 (61.5%)	20 (38.5%)	52 (92.8%)†
CK7+/CK20+	3(75.0%)	1 (25.0%)	4 (7.2%)†
Otros/incompleto*	6 (54.5%)	(45.5%)	11

*Incluye casos con evaluación parcial de CK7 y/o CK20

† Porcentajes calculados respecto a los casos analizados de CK7/CK20 (n=56)

Figura 1. Colangiocarcinoma intrahepático. HE 10x

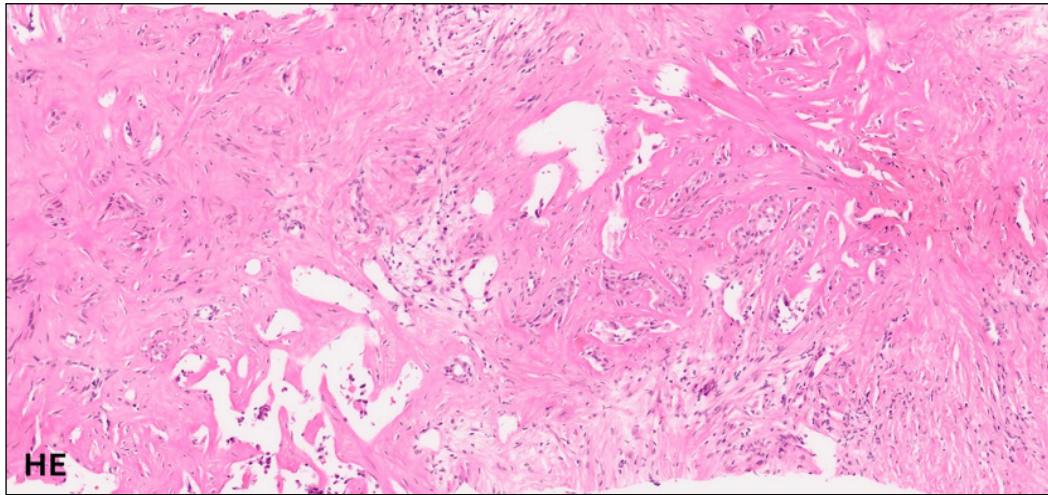
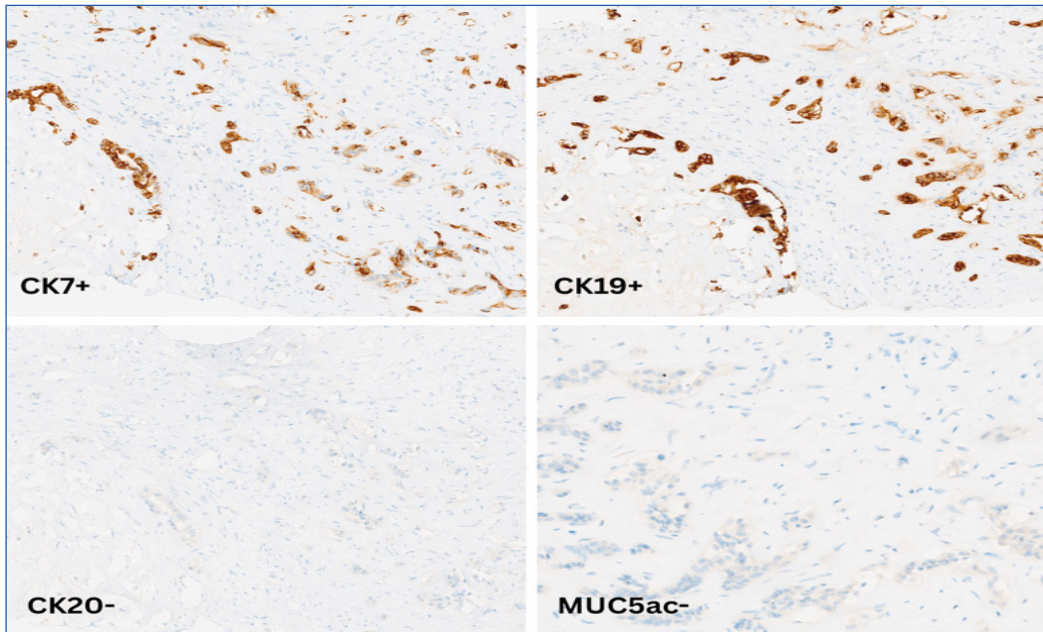


Figura 2. Patrón inmunofenotípico más frecuente



Entre los marcadores hepáticos, Hep-Par1 y Arginasa-1, fueron negativos en un 95% de los casos. Los marcadores para diferenciación intestinal, como el CDX-2 y SATB2, fueron aplicados en reducidos casos. El CDX-2 se evaluó en 21 casos, con positividad en 8 de estos, mientras que SATB2 evaluado en 10 casos, mostrando positividad en un solo caso.

Se evaluaron marcadores de mucinas, aplicados en reducidos casos, MUC1 positivo en 3 de 4 casos, y MUC5ac positivo en 3 de 10 casos. La Figura 2 ilustra inmunohistoquímica representativa con positividad para CK7 y CK19, y negatividad para CK20 y MUC5ac.

El inmunofenotipo GATA3 fue positivo en 5 pacientes. Otros marcadores incluidos, como el TTF-1, Napsina A, HER2, BRAF, SALL4 y los marcadores neuroendocrinos como la cromogranina y sinaptofisina, fueron negativos en todos los casos evaluados. CD5 se evaluó en 16 casos, mostrando positividad en 5 de ellos, mientras CD56 fue negativo en 2 casos aplicados y CD10 negativo en el único caso analizado. Se evaluó la expresión de las proteínas MMR en dos casos, mostrando expresión preservada en ambos.

Discusión de los resultados

En nuestra serie, se observó un predominio de colangiocarcinoma (CCA) en mujeres (61,1 %), con una edad media de presentación de 61 años. Este hallazgo contrasta con lo reportado en la literatura internacional, donde la incidencia y la mortalidad suelen ser más elevadas en hombres (4). La identificación de tres casos en pacientes menores de 40 años, sin antecedentes de colangitis esclerosante primaria, representa un hallazgo relevante, dado que el diagnóstico en edades tempranas es inusual y generalmente se asocia con enfermedades hepáticas preexistentes, particularmente trastornos colestásicos crónicos. Esta discrepancia sugiere la posibilidad de otros factores etiológicos aún no caracterizados en nuestra población.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, las neoplasias del árbol biliar comparten un perfil característico, con expresión positiva de CK7 y CK19, y una expresión variable de CK20 (2). En nuestra cohorte, el inmunofenotipo más frecuente fue CK7 positivo y CK20 negativo (CK7+/CK20-), lo cual coincide con lo descrito en múltiples estudios previos, reafirmando su utilidad diagnóstica en el contexto de tumores biliares. Este patrón permite diferenciar al CCA de otras neoplasias con localización hepática o perihepática, como el adenocarcinoma colorrectal metastásico, que típicamente presenta un perfil CK7-/CK20+ (5). En nuestra serie, no se identificó ningún caso de CCA con este patrón inverso, lo que respalda la especificidad relativa de esta combinación.

Por su parte, el CK19 mostró positividad en el 100 % de los casos analizados, lo que confirma su alta sensibilidad para identificar epitelios de origen biliar. Sin embargo, debe considerarse que CK19 no es un marcador específico, ya que puede expresarse también en otras neoplasias glandulares, como el adenocarcinoma gástrico y algunos casos de carcinoma hepatocelular (2,5). Por lo tanto, su interpretación diagnóstica debe realizarse siempre en conjunto con otros marcadores y con una evaluación histomorfológica cuidadosa.

Estos hallazgos refuerzan la importancia del uso de paneles inmunohistoquímicos adecuados para el diagnóstico diferencial de masas hepáticas y perihepáticas, particularmente en contextos clínicos donde la presentación anatómica o los antecedentes del paciente no permiten una orientación diagnóstica clara. Además, resaltan la necesidad de contar con datos epidemiológicos e inmunofenotípicos propios de nuestra población, dada la posible existencia de variaciones en los patrones de presentación del CCA que podrían tener implicaciones tanto diagnósticas como terapéuticas.

En determinados contextos diagnósticos, diferenciar el colangiocarcinoma (CCA) de metástasis hepáticas de adenocarcinoma gástrico puede representar un desafío, ya que ambos pueden compartir un patrón inmunofenotípico similar, como la positividad para CK7 y negatividad para CK20 (CK7+/CK20-) (2). Por ello, se hace necesario complementar el panel inmunohistoquímico con otros marcadores, como CDX-2, un factor de transcripción nuclear habitualmente expresado en adenocarcinomas de origen gastrointestinal, tanto colorrectales como gástricos, con tasas de positividad de aproximadamente un 60 % (5).

Asimismo, estudios previos han reportado expresión débil a moderada de CDX-2 en un 71,42 % de los casos de adenocarcinoma ductal pancreático, lo cual introduce un nivel adicional de complejidad diagnóstica (7). En nuestra serie, CDX-2 resultó positivo en 8 de los 21 casos analizados. De estos, 4 correspondieron a metástasis hepáticas de adenocarcinoma pancreatobiliar y 1 a metástasis hepática de probable origen gástrico, reforzando la necesidad de interpretar este marcador en conjunto con otros datos clínicos, morfológicos e inmunohistoquímicos.

Además del panel de marcadores biliares, los anticuerpos dirigidos contra proteínas hepatoespecíficas como Hep-Par-1 y Arginasa-1 son herramientas diagnósticas valiosas para diferenciar el CCA del carcinoma hepatocelular (CHC) (5). En nuestra cohorte, tanto Hep-Par como Arginasa-1 fueron negativos en más del 90 % de los casos, lo cual es esperable. No obstante, se identificó un caso con expresión de ambos marcadores, correspondiente a un carcinoma hepatocelular-colangiocarcinoma combinado, una entidad poco frecuente que representa del 2 % al 3 % de los tumores primarios hepáticos. En estudios previos, esta variante ha sido identificada en solo 14 de 673 pacientes evaluados durante un período de 12 años (8).

Es importante señalar que, aunque poco común, el CCA puede expresar de forma focal marcadores hepáticos como Hep-Par-1, y, a su vez, el carcinoma hepatocelular puede mostrar positividad en marcadores biliares como CK7 o CK19 (5). Por esta razón, el abordaje diagnóstico del CCA debe basarse en un panel inmunofenotípico amplio y contextualizado, que incluya tanto marcadores hepáticos como biliares y gastrointestinales, especialmente cuando se trabaja con muestras limitadas o tumores de diferenciación ambigua.

Adicionalmente, en nuestra serie se observaron expresiones aisladas de marcadores como SATB2, GATA3, TTF-1 y Napsina A, los cuales resultan útiles en el contexto del diagnóstico diferencial frente a metástasis hepáticas de otras neoplasias primarias, como carcinomas colorrectales, uroteliales, tiroideos y pulmonares, respectivamente. Si bien su positividad fue limitada, estos hallazgos refuerzan la necesidad de incluir dichos marcadores en paneles de inmunohistoquímica cuando se enfrenta a tumores de origen incierto.

Por otra parte, los marcadores MUC1 y MUC5AC se expresaron en un número reducido de casos. Estudios previos han demostrado que ambos pueden encontrarse tanto en colangiocarcinomas como en adenocarcinomas ductales de páncreas, lo cual limita su valor diagnóstico específico. No obstante, se ha propuesto la evaluación combinada de MUC1, MUC2, MUC4 y MUC5AC como una posible estrategia para la detección temprana de neoplasias del árbol biliar, así como para su clasificación molecular y subtipificación histológica (9).

En concordancia con estas observaciones, en nuestra serie se identificó un caso con expresión positiva de MUC5AC que correspondió a una metástasis hepática de adenocarcinoma pancreático de tipo ductal. Los demás casos positivos se asociaron mayoritariamente a CCA, y uno adicional a una probable metástasis de adenocarcinoma gástrico, lo que apoya la utilidad potencial de estos marcadores en el diagnóstico diferencial, especialmente cuando se utilizan en combinación con otros perfiles inmunofenotípicos.

Estos hallazgos subrayan la relevancia de la inmunohistoquímica como herramienta clave para el diagnóstico preciso del CCA, particularmente frente a otras neoplasias hepáticas primarias o metastásicas. A pesar de las limitaciones inherentes a nuestro estudio —incluyendo el tamaño de la muestra y su diseño retrospectivo—, los resultados obtenidos contribuyen a la caracterización histológica e inmunofenotípica del colangiocarcinoma en la población dominicana. Esta información representa un punto de partida valioso para futuras investigaciones con cohortes más amplias, que permitan definir con mayor precisión el perfil inmunofenotípico del CCA y sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Conclusión

En nuestra serie, el colangiocarcinoma (CCA) presentó un predominio en mujeres, con una edad media de diagnóstico de 61 años. El inmunofenotipo más frecuente fue CK7 positivo y CK20 negativo (CK7+/CK20-), perfil característico que facilita su diferenciación frente a otros adenocarcinomas,

especialmente los de origen colorrectal. Los marcadores hepatoespecíficos, como Hep-Par y Arginasa-1, fueron negativos en más del 90 % de los casos, lo que permitió discriminar eficazmente el CCA del carcinoma hepatocelular.

La expresión de CDX-2, observada en casos seleccionados, fue útil para identificar metástasis hepáticas de adenocarcinomas de origen pancreatobiliar y gástrico, reafirmando la importancia de su inclusión en paneles diagnósticos amplios. En conjunto, estos hallazgos resaltan la relevancia de la inmunohistoquímica como herramienta esencial para el diagnóstico diferencial, la clasificación y la caracterización histológica del CCA, especialmente en contextos clínicos complejos o con muestras limitadas.

Este estudio aporta datos relevantes sobre el perfil inmunofenotípico del CCA en nuestra población y sienta las bases para futuras investigaciones con muestras más amplias que permitan profundizar en las particularidades biológicas y moleculares de esta neoplasia.

Financiamiento

Este estudio no recibió financiamiento.

Divulgación / Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Referencias bibliográficas:

1. Lendvai G, Szekerczés T, Illyés I, Dóra R, Kontsek E, Gógl A, et al. Cholangiocarcinoma: classification, histopathology and molecular carcinogenesis. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(1):3–15
2. Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, Fabris L, Cadamuro M, Zanusi G, et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica.* 2021;113(3):158–169.
3. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2014;383(9935):2168–2179.
4. Ilyas SI, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1215–1229.
5. Takahashi Y, Dungubat E, Kusano H, Ganbat D, Tomita Y, Odgerel S, et al. Application of immunohistochemistry in the pathological diagnosis of liver tumors. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5780.
6. Fernández Moro C, Fernandez-Woodbridge A, D'souza MA, Zhang Q, Bozoky B, Vasan SK, et al. Immunohistochemical typing of adenocarcinomas of the pancreatobiliary system improves diagnosis and prognostic stratification. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166067.
7. Mocan LP, Rusu I, Melincovici CS, Boşca BA, Mocan T, Crăciun R, et al. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis between intrahepatic cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma and liver metastasis, as well as its prognostic value. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(9):1542.
8. Penzkofer L, et al. Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma: a comparison of survival between mixed tumors, intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma from a single center. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):639.
9. Yonezawa S, Higashi M, Yamada N, Kitamoto S, Sato E. Significance of mucin expression in pancreatobiliary neoplasms. *J Gastroenterol.* 2010;45(1):1–10.