

Adenocarcinoma mucinoso de vesícula biliar originado en neoplasia papilar intracolecística

Mucinous adenocarcinoma of the gallbladder originated from intracholecystic papillary neoplasm

Enrique J. Petracchi , Pablo Merchán del Hierro , Diego C. Chaktoura , Magalí Muthular , Carlos M. Canullán 

División de Cirugía
General del Hospital Dr.
Cosme Argerich.
Buenos Aires.
Argentina.

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés.
Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Enrique J. Petracchi
E-mail:
petracchi@hotmail.com

RESUMEN

La neoplasia papilar intracolecística con carcinoma mucinoso invasor y células en anillo de sella es una variedad de cáncer de vesícula, una patología agresiva y con mal pronóstico, la cual puede presentarse en forma similar a una colecistitis y, a pesar del tratamiento operatorio y quimioterapia posterior, la supervivencia y pronóstico son peores en relación con los otros cánceres de vesícula. Este artículo tiene por objetivo describir un tipo histológico muy específico, de baja frecuencia, de cáncer de vesícula y el tratamiento realizado.

■ **Palabras clave:** cáncer, vesícula biliar, carcinoma mucinoso, neoplasia papilar.

ABSTRACT

Intracholecystic papillary neoplasm with invasive mucinous adenocarcinoma and signet ring cells is a rare, aggressive variety of gallbladder cancer, with symptoms mimicking cholecystitis. Survival and prognosis are worse than other types of gallbladder cancer despite surgery and chemotherapy. The aim of this article is to describe a case of a rare gallbladder cancer with specific histology and the treatment performed

■ **Keywords:** cancer, gallbladder, mucinous neoplasm, papillary neoplasm.

Recibido | Received 16-01-20 ID ORCID: Enrique J. Petracchi, 0000-0002-2575-4656; Pablo Merchán del Hierro, 0000-0001-8283-4268; Diego C. Chaktoura, 0000-0001-6934-095X; Magalí Muthular, 0000-0003-3258-6109; Carlos M. Canullán, 0000-0002-5755-0367.
Aceptado | Accepted 23-06-20

El cáncer de vesícula es el tumor más frecuente de la vía biliar, el sexto tumor del tubo digestivo, y se caracteriza por su agresividad y mal pronóstico. La resección completa con quimioterapia es la única posibilidad de curación y supervivencia a largo plazo dependiendo de su estadificación.

Los tumores compuestos por células neoplásicas preinvasivas y que forman masas clínicamente detectables ($\geq 1,0$ cm) en el área hepato-bilio-pancreática han sido denominados “neoplasias papilares intraductales” (BilIN) cuando se desarrollan en los conductos biliares y como “neoplasias mucinosas papilares intraductales” o “neoplasias túbulo-papilares intraductales” (TPMI), cuando afectan el páncreas. Y, en la vesícula biliar, se han descripto lesiones similares, que en el último tiempo, responden a la denominación unificada de “neoplasia papilar intracolecística” (NPIC)¹. Según la clasificación de 2010 de la OMS, esta patología debe presentar las siguientes características: intramucoso, neoplásico preinvasivo (displásico), formación de masa

exofítica, tamaño mayor de 1 cm, compacto, y distinto de la mucosa vecina⁵.

La neoplasia papilar intracolecística con carcinoma mucinoso invasor y células en anillo de sella es una variedad de tumor maligno de vesícula; este artículo tiene por objetivo describir un tipo histológico muy específico, de baja frecuencia, de cáncer de vesícula y el tratamiento realizado.

Presentamos el caso de una paciente de 73 años que consultó por dolor en hipocondrio derecho irradiado a epigastrio, asociado a náuseas, vómitos y pérdida de peso de 2 meses de evolución. El laboratorio no mostraba alteraciones, sin aumento de enzimas hepáticas ni colestasis y marcadores tumorales dentro de parámetros normales. Se realizó una ecografía que mostró una vesícula distendida, engrosamiento focal de pared anterior del fondo y múltiples imágenes litiasicas en su interior (Fig. 1). Se realizó colangiorresonancia y tomografía computarizada que evidenció un colédoco dilatado con afinamiento distal en ampolla de

■ FIGURA 1



Ecografía, vesícula distendida, litiásica con engrosamiento focal del fondo vesicular (flecha)

Váter, múltiples imágenes de defecto de relleno endoluminal en toda su extensión y engrosamiento parietal heterogéneo en el fondo vesicular (Fig. 2).

Se realizó una laparoscopia exploradora sin evidencia de metástasis hepáticas o peritoneales, por lo que se efectuó una colecistectomía más biopsia por congelación (lesión papilar mucinosa) a cielo abierto, hepatectomía de los segmentos IVb/V, resección de vía biliar con vaciamiento ganglionar de pedículo hepático y una hepático-yeyuno anastomosis en Y de Roux término-lateral.

El diagnóstico histopatológico definitivo informó neoplasia papilar intracolecística con carcinoma mucinoso invasor con células en anillo de sella asociado, que invade directamente el hígado (Fig. 3). Los márgenes de resección estaban libres de neoplasia con ganglios linfáticos afectados (9/9). Su estadificación patológica final fue pT3: neoplasia que invade directamente el lecho hepático, pN2: neoplasia que compromete cuatro o más ganglios linfáticos.

La paciente evolucionó de manera favorable en el posoperatorio y actualmente se encuentra con tratamiento adyuvante (quimioterapia).

El cáncer de vesícula es una patología infrecuente; se describen diferentes subtipos histológicos: adenocarcinoma, papilar y mucinoso, carcinoma con células en anillo de sella, carcinoma adenoescamoso, carcinoma neuroendocrino, carcinoma de células pequeñas y carcinoma indiferenciado². Sin embargo, solo el 2,5% de los adenocarcinomas vesiculares son mucinosos y el 0,82% se encuentran asociados a células en anillo de sella, como fue el caso de nuestra paciente. La edad media de presentación es 65 años independiente del sexo del paciente y el 87% se diagnostica como estadio pT3 con un comportamiento más agresivo de lo habitual. El pronóstico de supervivencia es 1% en 3 años, en contraste con el 39% en otros adenocarcinomas de vesícula³.

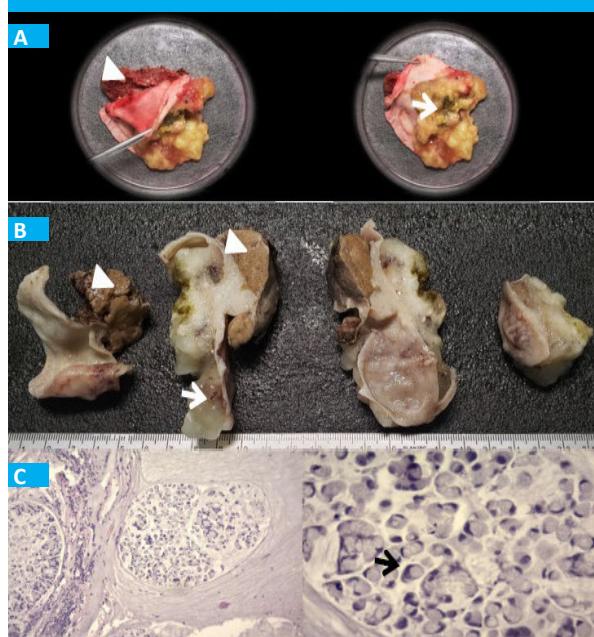
La neoplasia papilar intracística (ICPN) es una lesión histológicamente no invasiva, que produce una secreción mucosa responsable de la inflamación de la vesícula biliar; es por ello que presenta una imagen tipo colecistitis; de igual manera se puede presentar como un tumor en el fondo vesicular⁴. Aunque el diag-

■ FIGURA 2



A: Tomografía, muestra engrosamiento parietal de fondo vesicular (flecha negra). B: Colangiorenograma magnético, muestra dilatación de la vía biliar. Coléodo de 10.3 mm, múltiples imágenes de defecto de relleno endoluminal (flecha blanca), vesícula biliar (cabeza de flecha)

■ FIGURA 3



A y B: Neoplasia intracística papilar con carcinoma mucinoso invasor (flecha blanca). Hígado (cabeza de flecha blanca); pared vesicular, se encuentra sujetada con una pinza en la imagen A. C: Imagen microscópica donde se evidencian células en anillo de sella asociado (flecha negra)

nóstico prequirúrgico por imágenes no es definitivo, puede brindar una sospecha diagnóstica, lo cual ayuda a un tratamiento oportuno y adecuado como en el presente caso⁵.

El tumor de nuestra paciente tuvo una medida mayor de 6 cm y una extensión que penetraba directamente en el hígado y en su cara peritoneal invadía tejido conectivo perimuscular sin compromiso de la capa serosa, tal como lo mencionan Sugawara y cols. y Manterola y cols. en sus trabajos^{1,5}. La mayoría de los casos son tumores histológicamente papilares y el 50% tienen componentes de cáncer invasivo, con un immunofenotipo que difiere de los adenocarcinomas de

vesícula convencionales por su expresión de mucinas MUC1 y MUC2³.

La neoplasia papilar intracolecística con carcinoma mucinoso con células en anillo de sella es un subtipo infrecuente de cáncer de vesícula y puede presentarse en forma similar a una colecistitis. A pesar del tratamiento operatorio y la quimioterapia posterior,

la supervivencia y el pronóstico son peores en relación con los otros cánceres de vesícula.

Agradecimientos

Agradecemos de manera especial a los Servicios de Anatomía Pato- lógica, Diagnóstico por imágenes y Oncología del Hospital Argerich, quienes contribuyeron al diagnóstico y tratamiento de la paciente.

■ ENGLISH VERSION

Gallbladder cancer is the most common malignancy of the biliary tract, ranking sixth among gastrointestinal cancers, and is characterized by its aggressive and poor prognosis. Complete resection with chemotherapy is the only possibility of cure and long-term survival depending on tumor stage.

In the pancreatobiliary tract, tumors composed of preinvasive neoplastic cells that form clinically detectable (≥ 1.0 cm) masses are classified as intraductal papillary neoplasms (BilIN) in the bile ducts and as intraductal papillary mucinous neoplasms or intraductal tubulopapillary neoplasms (ITPNs) in the pancreas. Similar lesions have been described in the gallbladder and have been classified under a unified category of intracholecystic papillary neoplasm (ICPN)¹. According to the 2010 WHO classification, this lesion is characterized by an exophytic intramucosal mass that measures > 1.0 cm and is composed of preinvasive neoplastic (dysplastic) cells forming a compact lesion distinct from the neighboring mucosa⁵.

Intracholecystic papillary neoplasm with invasive mucinous adenocarcinoma and signet ring cells is a variety of gallbladder cancer. The aim of this article is to describe a case of a rare gallbladder cancer with specific histology, and the treatment performed.

We report the case of a 73-year old female patient who sought medical care due to pain in the right hypochondriac region radiating to the epigastrium and associated with nausea, vomiting and loss of weight within the past two months. The laboratory tests were normal, including liver panel and tumor markers. The ultrasound showed distended gallbladder, focal anterior wall thickening at the fundus with multiple gallstones inside (Fig. 1). Magnetic resonance cholangiopancreatography and computed tomography scan revealed a dilated common bile duct, with distal tapering of the ampulla of Vater, multiple endoluminal filling defects all along its length and heterogeneous wall thickening in the gallbladder fundus (Fig. 2).

The patient underwent exploratory laparoscopy. There were no metastases in the liver or peritoneum. The gallbladder was resected through open surgery and a frozen section biopsy was performed (mucinous papillary neoplasm). The procedure included resection of liver segments IVb/V,

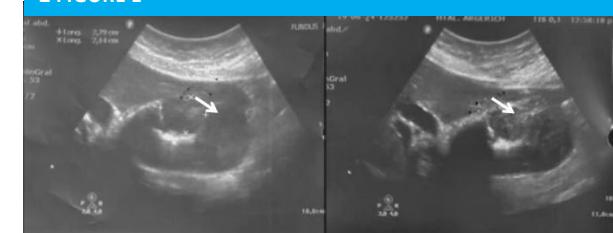
bile duct, clearance of the hepatic pedicle lymph nodes and Roux-en-Y hepaticojejunostomy.

The histopathology report made the diagnosis of intracholecystic papillary neoplasm with associated invasive mucinous adenocarcinoma with signet ring cells involving the liver (Fig. 3). The resection margins were clear, and 9/9 lymph nodes were involved. The final tumor staging was pT3: cancer with tumor extending directly into the liver bed; pN2: cancer with metastases in 4 lymph nodes or greater.

The patient evolved with favorable postoperative outcome and is currently receiving adjuvant therapy (chemotherapy).

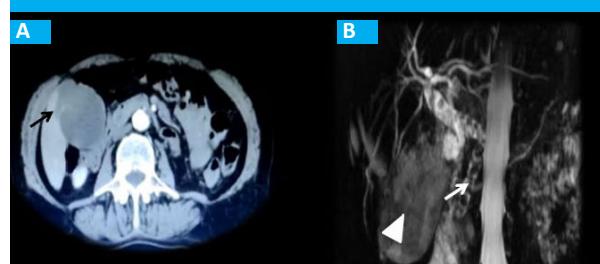
Gallbladder cancer is rare, and several histological subtypes have been described: adenocarcinoma, papillary adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, adenosquamous carcinoma, neuroendocrine carcinoma, small cell carcinoma and undifferentiated

■ FIGURE 1



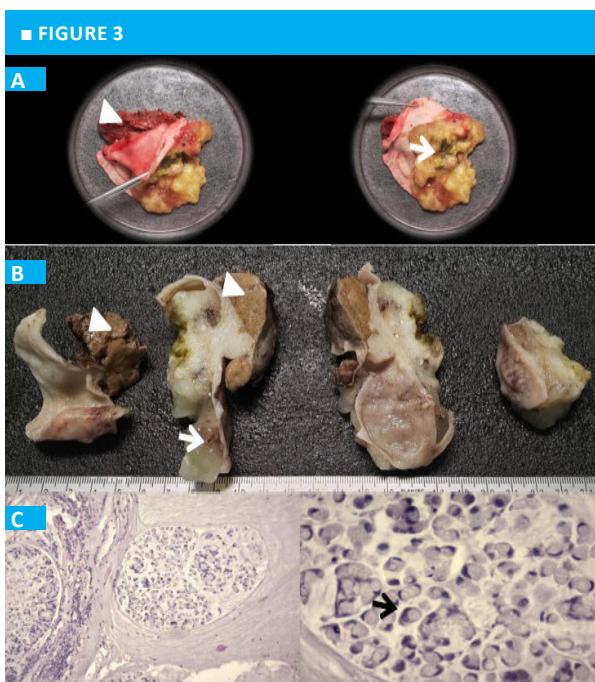
Ultrasound. The gallbladder is distended, with gallstones and focal thickening of the fundus (arrow)

■ FIGURE 2



A. Computed tomography scan showing wall thickening of the gallbladder fundus (black arrow).

B. Magnetic resonance cholangiopancreatography showing a dilated common bile duct of 10.3 mm, multiple endoluminal filling defects (white arrow), gallbladder (arrowhead).



A and B. Intracystic papillary neoplasm with invasive mucinous adenocarcinoma, (white arrow). The liver (white arrowhead) and gallbladder wall are held with a clamp in A. C. Microscopic image showing associated signet ring cell carcinoma (black arrow).

carcinoma². Yet, only 2.5% correspond to mucinous adenocarcinomas and 0.82% are associated with signet ring cell carcinoma as in our patient. Mean age of presentation is 65 years independently of sex and 87%

are diagnosed as pT3 stage with unusually aggressive behavior. Survival at 3 years is 1% compared with 39% of other gallbladder adenocarcinomas³.

Intracystic papillary neoplasia (ICPN) is a histologically non-invasive lesion, which produces mucus secretion responsible for the inflammation of the gallbladder and resembles cholecystitis in imaging tests. It can also appear as a tumor in the gallbladder fundus⁴. Although the preoperative diagnosis made with imaging tests may not be conclusive, it can provide a diagnostic suspicion, helping to ensure timely and appropriate treatment as in the present case⁵.

In our patient, the tumor size was > 6 cm and extended directly into the liver and perimuscular connective tissue without compromising the serous layer, as mentioned by Sugawara et al. and Manterla et al.^{1,5}. Most cases are papillary tumors are 50% are invasive, with an immunohistochemical profile that is different from conventional gallbladder cancer due to its expression of MUC1 and MUC2³.

Intracholecytic papillary neoplasm with invasive mucinous adenocarcinoma and signet ring cells is a rare variety of gallbladder cancer with symptoms mimicking cholecystitis. Survival and prognosis are worse than in other types of gallbladder cancer despite surgery and chemotherapy.

Acknowledgments

We are especially grateful to Department of Anatomical Pathology, Diagnostic Imaging and Oncology Services of Hospital Argerich, who contributed to the diagnosis and treatment of the patient.

Referencias bibliográficas /References

1. Manterola C, Bellolio E, Otzen T, Duque G. Neoplasia papilar intracoleística. Reporte de un caso y revisión de la evidencia existente. *Int J Morphol*. 2018; 36(4):1485–9.
2. Pina LN y cols. Carcinoma incidental de vesícula biliar en un Hospital Universitario. *Acta GastroenLatam*. 2017; 47(3):190-93.
3. Dursun N, et al. Mucinous Carcinomas of the Gallbladder Clinicoopathologic Analysis of 15 Cases Identified in 606 Carcinomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136(11):1347-58.
4. Mizobuchi N, et al. Three Cases of Intracystic Papillary Neoplasm of Gallbladder. *Abdom Radiol*. 2018; 43(7): 1535-9.
5. Sugawara S, et al. 2018. A Case of Mucinous Cystic Neoplasm of the Gallbladder. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2018; 11(5): 42832. <https://doi.org/10.1007/s12328-018-0850-8>.