

Adenocarcinoma papilar bien diferenciado de colédoco distal: reporte de un caso

Autores Lourdes Márquez¹, Denny Castro¹, Simón Peraza¹, Olga Silva¹, Angel Rivera², Denis Santos³

Afiliación 1 Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal Dr. Luis E. Anderson. San Cristóbal – Edo. Táchira. Venezuela. Correo electrónico: lourdesmarquez105@gmail.com
2 Hospital Oncológico del Táchira. Venezuela.
3 Servicio de Cirugía del Hospital Central de San Cristóbal. Edo. Táchira. Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2018; 72(4):124-129.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 23-10-2018

Fecha de revisión: 12-11-2018

Fecha de Aprobación: 29-11-2018

Resumen

El cáncer de la vía biliar distal es una patología muy infrecuente. En este trabajo presentamos un caso de Adenocarcinoma papilar bien diferenciado de colédoco distal. Inicialmente realizamos tratamiento endoscópico para cuadro icterico. En ese momento observamos macroscópicamente una lesión nodular que emergía a través de la papila posterior a la infundibulotomía endoscópica. Debido a los hallazgos morfológicos y a la evidencia de otros parámetros fue enviado para tratamiento quirúrgico oncológico.

Palabras clave: adenocarcinoma bien diferenciado, colédoco distal.

EXTREMELY WELL-DIFFERENTIATED PAPILLARY ADENOCARCINOMA OF DISTAL COMMON BILE DUCT: A CASE REPORT.

Summary

Distal bile duct cancer is a rare disease. In this work we present a case of well differentiated papillary Adenocarcinoma from common bile duct distal. Initially we perform endoscopic treatment for jaundice. At that time we observed macroscopically a nodular lesion emerging through the papilla after endoscopic infundibulotomy. The morphological findings and evidence of other parameters we sent this patient for oncologic surgical treatment.

Key words: well differentiated adenocarcinoma, common bile duct.

Introducción

El cáncer del conducto biliar común distal (colangiocarcinoma distal) es una neoplasia maligna rara que se origina del conducto biliar común (colédoco). A menudo, se presenta clínicamente de forma similar al cáncer de páncreas; sin embargo, tiene un conjunto distinto de factores de riesgo que indica una fisiopatología única en relación con otras neoplasias periampulares.¹ Es considerado un cáncer poco común que representa aproximadamente el 3% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales diagnosticadas y comprende tumores que se originan en cualquier parte del árbol biliar. Se considera que la incidencia de esta patología va en aumento, para el año 2013 se registraron aproximadamente 10.000 casos de Colangiocarcinoma extrahepático y carcinoma de vesícula biliar en los Estados Unidos en 2013.²

Descripción de caso clínico

Paciente masculino de 53 años, quien refiere enfermedad actual de 3 meses de evolución caracterizado por tinte icterico en piel y mucosas asociado a periodos de coluria y acolia. Concomitantemente, pérdida de peso no cuantificada y prurito generalizado. De 1 semana de evolución, manifiesta alzas térmicas no cuantificadas, acentuación de la ictericia, asociado a dolor abdominal localizado en epigastrio e hipocondrio derecho, tipo cólico de fuerte intensidad, por lo que consulta a nuestra institución. Niega antecedentes personales y familiares de importancia. Refiere hábito alcohólico acentuado desde la juventud, durante 20 años, alcanzado la embriaguez con regularidad. Refiere pérdida de peso de aproximadamente 10kg durante la enfermedad actual. Al examen físico resalta ictericia en piel y mucosas, sin evidencia de masas palpables o visceromegalias en la exploración abdominal. Se realiza estudio

de ecografía abdominal donde se evidencia marcada dilatación de vías biliares intra y extrahepáticas, colédoco en 1,5cm, con vesícula distendida (4cmx10cm), de paredes delgadas con imágenes en su interior (hidrocolecisto) (Figura 1).



Figura 1. Ecografía abdominal. Dilatación de colédoco, diámetro de 1,5cm. Hidrocolecisto.

Se realiza estudio de endoscopia digestiva superior, donde se visualiza a nivel de bulbo duodenal área de compresión extrínseca, se avanza a segunda porción duodenal donde la papila se observa abombada, sin pérdida del patrón mucosa o lesiones en la mucosa circundante. (Figura 2 A y B).

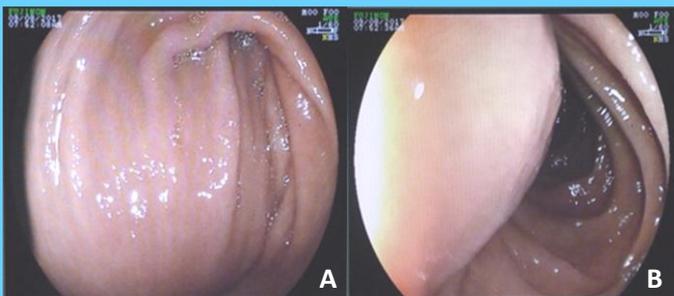


Figura 2. Endoscopia digestiva superior. **A.** Compresión extrínseca a nivel de bulbo duodenal cara anterior. **B.** Papila Abombada.

Por lo que, en vista de estos hallazgos se solicita estudio de tomografía abdominal, donde no se aprecian masas, y llama la atención la marcada dilatación del colédoco, sin presencia de dilatación del conducto pancreático (Figura 3 A y B).

Se realiza Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica donde posterior a la realización de infundibulotomía emerge desde el conducto biliar una lesión de aspecto nodular, móvil, blanda, friable, que se procede a resecar con asa diatérmica, obteniendo adecuado drenaje biliar posterior a la resección mucosal en ampolla de Vater, y el tejido es enviado a revisión anatomopatológica, sin embargo, se aprecia lesión residual dentro del conducto biliar (Figura 4 A,B,C,D).

Márquez L, Castro D, Peraza S, Silva O, Rivera A, Santos D. Adenocarcinoma papilar bien diferenciado de colédoco distal: reporte de un caso. Revista GEN. 2018; 72(4):124-129.

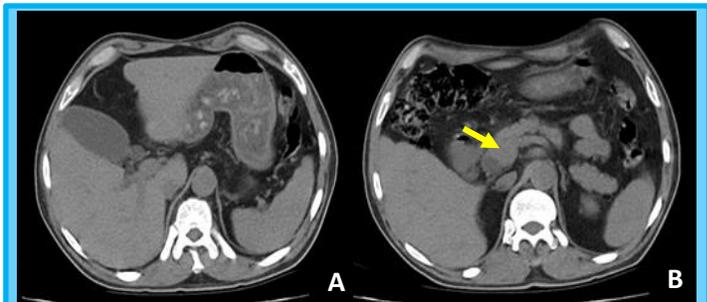


Figura 3. Tomografía de abdomen simple. **A.** Distensión marcada de la vesicular biliar y dilatación de vías biliares intrahepáticas. **B.** Colédoco dilatado, lesión nodular adyacente a cabeza de páncreas. (flecha)

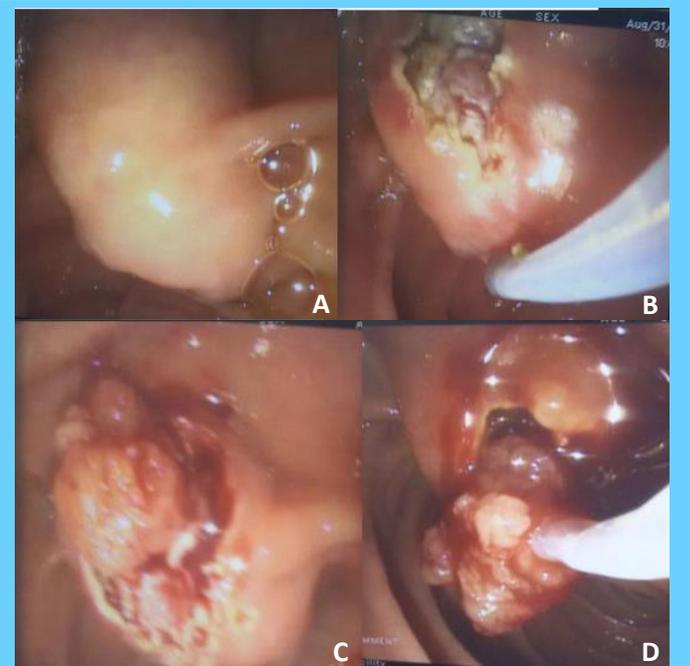


Figura 4. Secuencia de Imágenes de C.P.R.E. **A.** Visualización de papila duodenal abombada. **B.** Infundibulotomía con esfinterotomo de aguja. **C.** lesión nodular emerge a través de conducto biliar. **D.** Resección Mucosal Endoscópica con asa diatérmica de lesión neoplásica, con posterior drenaje biliar espontáneo.

Se realiza duodenoscopia (un mes después a la CPRE), donde en el área de cicatriz post-resección se realiza nueva toma de biopsia confirmando el diagnóstico de adenocarcinoma papilar bien diferenciado de ampolla de Váter (Figura 5 A y B).

El paciente es derivado a la realización de ultrasonido endoscópico donde se aprecia hacia el conducto biliar común, una lesión hiperecogénica, mal definida, de aproximadamente 2 cm de diámetro, que abarca desde la mucosa hasta la submucosa, sin evidencia de adenopatías adyacentes, sin presencia de dilatación de vías biliares (colédoco 7mm de diámetro) o conducto pancreático (figura 6).

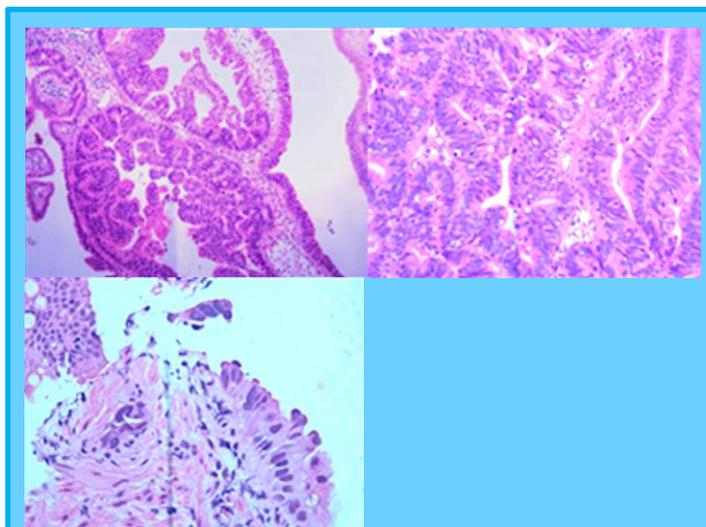


Figura 5. Anatomía patológica. (A y B) R.M.E. C. Duodenoscopia. Adenocarcinoma papilar bien diferenciado



Figura 6. Ultrasonido Endoscópico. A. lesión hiperecogénica bien delimitada de aprox. 2cm de diámetro a nivel de submucosa duodenal, en relación con región periampular. B. Colédoco 7mm de diámetro.



Figura 7. Anatomía patológica. A. Pieza quirúrgica en fresco. Área de la papila duodenal (flecha) luce de superficie lisa. B. Pieza quirúrgica fijada en forma, al corte de duodeno, colédoco dilatado, de paredes engrosadas.

Por lo que se indica tratamiento quirúrgico laparotomía exploradora: Duodenopancreatectomía (operación de Whipple). La pieza es examinada por el servicio de anatomía patológica donde impresiona área ampular y periampular plana, sin

lesiones aparentes (en relación con área de resección mucosal), con dilatación del conducto biliar común en su porción distal (Figura 7. A y B).

Al estudiar los cortes correspondientes a la inserción proximal del colédoco en el duodeno, se aprecia engrosamiento de la pared del conducto con pérdida de la arquitectura usual. Al teñir el tejido con hematoxilina- eosina, se aprecia una lesión neoplásica, de aspecto papilar, de crecimiento exofítico que parte desde el epitelio del colédoco distal, con glándulas que infiltran microscópicamente la submucosa del duodeno, células de núcleos vesiculosos y con atipicidad de los núcleos y mitosis, concluyéndose como un adenocarcinoma tipo papilar bien diferenciado de colédoco distal (Figura 8 A y B).

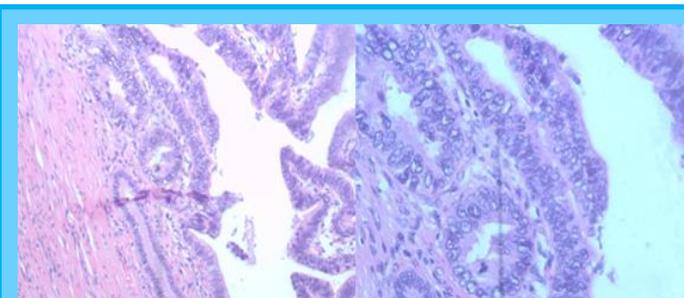


Figura 8. Anatomía patológica. A. Neoplasia de aspecto papilar, crecimiento exofítico que se origina en el epitelio del colédoco distal. B. Células de núcleos vesiculosos, con atipicidad de los núcleos con mitosis. Adenocarcinoma tipo papilar bien diferenciado de colédoco distal

Discusión

El cáncer del tracto biliar comprende <1% de todos los cánceres humanos y ~ 10% -15% de todos los cánceres hepáticos primarios³. Se dividen como colangiocarcinoma intrahepático (CCAi), que se origina en el árbol biliar dentro del hígado, y colangiocarcinoma extrahepático (CCAe), fuera del parénquima hepático; este último se subdivide en colangiocarcinoma perihiliar (CCAp) (o tumor de Klatskin) y colangiocarcinoma distal (CCAd)⁴, con una frecuencia de 10% -20% CCAi, 50% (CCAp) y 30% -40% (CCAe).⁵

El colangiocarcinoma extrahepático se subdivide en perihiliares (cuando surgen por encima de la confluencia del conducto hepático, conducto cístico y colédoco). Los tumores del conducto biliar medio surgen entre la confluencia del conducto cístico y el conducto biliar común y el borde superior del duodeno. Y, Los tumores del conducto biliar distal surgen en la porción duodenal e intrapancreática del conducto biliar hasta la papila de Vater; sin embargo, son distintos del carcinoma ampular².

La mayoría de los casos de colangiocarcinoma distal son esporádicos, sin ningún factor de riesgo identificable. Se sabe que aproximadamente 10% de los colangiocarcinomas ocurren en presencia de inflamación crónica dentro del tracto biliar y lesión del epitelio ductal, causando un aumento compensatorio en la actividad mitótica, lo que aumenta la probabilidad de

mutación y displasia, los cuales pudieran estar asociados con el consumo de tabaco y alcohol⁶, a la presencia de enfermedades autoinmunitarias como la colangitis esclerosante primaria (10-20%) de los casos¹, así como la presencia de quistes coledocianos que pudiera aumentar el riesgo de desarrollo de colangiocarcinoma distal en al menos 30%⁷. La coledocolitiasis y hepatolitiasis han sido reportadas por diferentes literaturas como factores predisponente para colangiocarcinoma, el cual disminuye posterior a colecistectomía; la papilomatosis biliar (presencia de adenomas papilares múltiples que recubren la mucosa del tracto biliar), es considerada como una lesión premaligna con alto potencial maligno (83%)⁸. En paciente provenientes del sudeste asiático, es común encontrar como factor predisponente las infecciones parasitarias por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*. Así mismo, la presencia de aumento de expresión de diversos oncogenes, aumento de factores de crecimiento, alteraciones del estroma (reacciones desmoplásticas) y alteraciones genéticas específicas (p53), están en relación con la aparición de esta entidad.^{1,2}

En cuanto a su morfología se clasifica en subtipos esclerosante, nodular y papilar. Los tumores esclerosantes comprenden más del 80% de los colangiocarcinomas, se asocian con desmoplasia intensa e infiltración longitudinal a lo largo de los conductos, con una baja tasa de reseccabilidad, son altamente invasivos y se encuentran más comúnmente en los conductos biliares hiliares que en los distales. Los tumores nodulares se caracterizan por masas firmes e irregulares que se proyectan hacia la luz, en ocasiones parecen ser lesiones anulares constrictivas, y con frecuencia se describen como esclerosantes nodulares. La variante papilar forma casi el 10% de todos los CC, se presenta como una masa exofítica voluminosa, que a menudo surge de un tallo bien definido que se proyecta en la luz del conducto biliar, y se encuentra más comúnmente en los conductos biliares distales, este es de mejor pronóstico en comparación con las otras variantes.

Microscópicamente, más del 90% de CC son bien diferenciados y adenocarcinomas productores de mucina. Otros tipos histológicos raros incluyen el carcinoma de células escamosas, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma de células claras. Se han propuesto dos tipos de lesiones precursoras en la carcinogénesis, como los son la neoplasia intraepitelial biliar (BillN), y la neoplasia papilar intraductal del conducto biliar (IPNB) ambas causan distinto grados de displasia que permiten la progresión del proceso de carcinogénesis.^{2,9,10}

La presentación clínica varía y va desde la ictericia indolora, prurito, acolia y coluria, que pudiera en algunos casos ser transitoria, y asociarse posteriormente colangitis, incomodidad en el cuadrante superior derecho y sensación de hinchazón abdominal. La evaluación de laboratorio revela con mayor frecuencia elevación de bilirrubinas, fosfatasa alcalina, g-glutamyl transpeptidasa y la eventual elevación de las transaminasas hepáticas. Los estudios radiográficos y endoscópicos permiten definir la extensión local de la enfermedad, evaluar posibles metástasis y obtener

confirmación tisular si el diagnóstico no está claro., Para los pacientes que presentan ictericia, la ecografía transabdominal suele ser la modalidad de imagen inicial y es muy sensible para identificar la dilatación ductal intrahepática y extrahepática, la presencia de un quiste de colédoco, colelitiasis o coledocolitiasis y posibles lesiones de masa¹¹. Esto a menudo es seguido por imágenes de tomografía computarizada o resonancia magnética, donde se puede apreciar la vesícula biliar distendida con conductos extrahepáticos e intrahepáticos dilatados. La tomografía computarizada trifásica con contraste permite la evaluación de la anatomía vascular crítica, las cuencas de los ganglios linfáticos regionales y potencialmente identifica las metástasis a distancia.¹¹⁻¹²

La evaluación endoscópica suele ser el siguiente paso más apropiado cuando el diagnóstico es incierto, la lesión parece reseccable en el límite, se sugiere enfermedad metastásica o si hay ictericia profunda que requiera descompresión quirúrgica preoperatoria.³⁵ Esto incluye la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), que permite visualización precisa del árbol biliar, toma de muestras y colocación de stents endobiliares paliativos o preventivos. El Ultrasonido endoscópico combinado con toma de biopsia por aspiración con aguja fina es otra modalidad útil en la evaluación y diagnóstico potencial de neoplasia maligna biliar que no amerita canulación de la vía biliar, evaluando a su vez la presencia de MT ganglionar o infiltración a grandes vasos. La colangioscopia peroral ha evolucionado como una técnica que permite la visualización directa del epitelio biliar y una selección precisa de biopsias. Los marcadores tumorales CA 19-9 y CEA se han utilizado en pacientes con tumores malignos del tracto biliar, sin embargo pudieran estar elevados en procesos benignos de inflamación o de estenosis del árbol biliar, por lo que su uso está limitado para el seguimiento del paciente, evaluar posibles recurrencias o respuesta al tratamiento en pacientes con un diagnóstico confirmado de Colangiocarcinoma¹³⁻¹⁵. Estos estudios permiten establecer criterios de irreseccabilidad, que incluye la presencia de metástasis a distancia, a ganglios linfáticos distantes (ganglios celiacos y mesentéricos superiores); y aquellos con afectación vascular mayor (vena porta mayor o afectación de la vena y/o arteria mesentérica superior, o del eje celiaco)¹⁶.

La resección quirúrgica es la principal opción de tratamiento para el colangiocarcinoma distal reseccable, que generalmente se trata mediante la duodenopancreatectomía parcial con resección del conducto biliar extendida hasta el hilio (operación de Whipple). Un subconjunto de tumores pequeños (2% -8%), en la porción media del CDB se puede abordar con resección del conducto biliar con construcción biliar (hepaticoyunostomía en Y de Roux). La disección nodal de al menos 11 ganglios linfáticos es necesaria para evitar la infraestadificación^{5,15,17}. De considerarse una cirugía R0, sin presencia de metástasis linfonodal está indicado el seguimiento del paciente, o el inicio de quimiorradiación con fluoropirimidinas ó solo quimioterapia con fluoropirimidinas y gemcitabina. En aquellos pacientes, donde se considere la irreseccabilidad de la lesión, márgenes microscópicos con

enfermedad residual (R1), o enfermedad residual macroscópica (R2), o presencia de infiltración linfonodal, el paciente debe ser valorado por un equipo multidisciplinario para establecer la conducta a seguir. Los lineamientos dictados por la NCCN ofrecen como opción la quimiorradiación con fluoropirimidinas asociado a quimioterapia con fluoropirimidinas y gemcitabina en aquellos pacientes con afectación linfonodal. Sin embargo, la efectividad de tratamiento adyuvante en los carcinomas de vías biliares es limitado¹⁵.

El concepto de cáncer temprano, que ha sido sinónimo de cáncer en la etapa quirúrgicamente curable, se estableció inicialmente en el campo del cáncer gástrico por los japoneses en 1962¹⁸. Tsunoda y cols.¹⁹ (1989) propusieron que el colangiocarcinoma distal precoz podría definirse como un carcinoma confinado dentro de la mucosa y la capa fibromuscular del ducto biliar. En un estudio realizado por Miura y cols.¹⁸ evaluaron el pronóstico de los pacientes que se habían sometido a una pancreatoduodenectomía para el colangiocarcinoma distal estadificado en T1 para determinar si es posible definir el colangiocarcinoma distal precoz (quirúrgicamente curable), evaluando las tasas de supervivencia general a 5 años de los pacientes con tumor pT1 con tumores de mucosa y tumores invasivos a la capa fibromuscular fueron 80 y 47.6%, respectivamente. Cinco de 18 pacientes con pT1 DCC murieron debido a la recurrencia tumoral. En otro estudio, realizado por Nagahashi y cols.²⁰ analizaron 33 pacientes con colangiocarcinoma pT1 e informaron que la tasa de supervivencia global después de la resección fue significativamente mejor en pacientes con tumores de la mucosa (tasa de supervivencia a 10 años, 100%) que en pacientes con FM - tumores invasivos (tasa de supervivencia a 10 años, 52%), y que 5 de 15 pacientes con tumores invasivos fm murieron por recurrencia tumoral, en este último estudio incluyeron colangiocarcinomas perihiliares. Uno de los factores pronósticos más significativos para la supervivencia deficiente en pacientes con colangiocarcinoma es la afectación de los ganglios linfáticos¹⁹.

Clasificación

ÁREA: gastroenterología.

TIPO: caso clínico.

TEMA: adenocarcinoma gástrico bien diferenciado, colédoco.

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o privado.

Referencias

- Dickson, P, Behrman, S. Distal Cholangiocarcinoma. *Surg Clin N Am* 94 (2014) 325–342. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2013.12.004>
- Neha Lad, MD, David A. Kooby. Distal Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 23 (2014) 265–287. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2013.11.001>
- Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 004; 24: 115–125.
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463–473; discussion 473–475.
- J. W. Valle, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, I. Borbath, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, S. A. Khan, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, F. Huguet, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, T. Gruenberger, On behalf of the ESMO Guidelines Committee, D. Arnold, On behalf of the ESMO Guidelines Committee; Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_5, 1 September 2016, Pages v28–v37, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw324>
- Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54(1):173–84.
- Soreide K, Korner H, Havnen J, et al. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg* 2004; 91(12):1538–48.
- Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004;100:783–93.
- Bickenbach K, Galka E, Roggin KK. Molecular mechanisms of cholangiocarcinogenesis: are biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasms of the bile duct precursors to cholangiocarcinoma? *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18:215–24, vii.
- Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2007;20:701–9.
- Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S, et al. Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. *Hum Pathol* 2008;39:1153–61.
- Corazziari E. Biliary tract imaging. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1(2):123–31.
- Sharma MP, Ahuja V. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective. *Trop Gastroenterol* 1999;20(4):167–9.
- Slattery JM, Sahani DV. What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma? *Oncologist* 2006;11(8):913–22.
- Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines_). Hepatobiliary Cancers. Version 1.2018. _ 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Available at: NCCN.org. Accessed February 18, 2018
- Schulick RD. Criteria of unresectability and the decision-making process. HPB (Oxford)

17. Ito K, Ito H, Allen PJ, et al. Adequate lymph node assessment for extrahepatic bile duct adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010;251:675–81.

18. Miura F, Sano K, Amano H, Toyota N, Wada K, Tokairin T, Kondo F, Hayano K, Matsubara H, Takada T. Is it possible to define early distal cholangiocarcinoma? *Langenbecks Arch Surg*. 2016 Feb;401 (1):25-32. doi: 10.1007/s00423-015-1351-6. Epub 2015 Oct 30.

19. Tsunoda T, Eto T, Koga M, Tomioka T, Motoshima K, Yamaguchi T, Izawa K, Tsuchiya R (1989) Early carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Jpn J Surg* 19(6):691–698

20. Nagahashi M, Shirai Y, Wakai T, Sakata J, Ajioka Y, Nomura T, Tsuchiya Y, Hatakeyama K (2010) Depth of invasion determines the postresectional prognosis for patients with T1 extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 116(2):400–405.