

## NOTA CLÍNICA

# Neoplasia papilar intraductal de los conductos biliares con malignización: una entidad diferenciada del colangiocarcinoma con mejor pronóstico. A propósito de tres nuevos casos

Baltasar Pérez Saborido<sup>1</sup>, Martín Bailón Cuadrado<sup>1</sup>, Mario Rodríguez López<sup>1</sup>, Enrique Asensio Díaz<sup>1</sup>, Beatriz Madrigal Rubiales<sup>2</sup> y Asterio Barrera Rebollo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cirugía HBP. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

## RESUMEN

**Introducción:** las neoplasias papilares intraductales de la vía biliar se han reconocido como una entidad diferenciada de otros tumores biliares desde 2001. Se caracteriza por un crecimiento intraductal, puede o no producir moco y tiene potencial de malignización, aunque con mejor pronóstico que otros tipos de colangiocarcinoma.

**Casos clínicos:** desde enero de 2010 a agosto de 2015, incluimos tres pacientes con diagnóstico confirmado de neoplasia papilar intraductal de la vía biliar con malignización tratados en nuestro centro. Dos casos eran hombres y el tercero, una mujer con una edad media de 67,3 años. Los tres pacientes presentaban malignización en el momento del diagnóstico. Un paciente era asintomático y el hallazgo fue en la pieza de hepatectomía tras un trasplante hepático por virus de la hepatitis C (VHC). Los otros dos pacientes se presentaron con colestasis y colangitis aguda y el diagnóstico se estableció en base a las pruebas de imagen (tomografía axial computarizada [TAC] y resonancia magnética [RMN]) y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con cepillado y biopsia. El tratamiento en ambos fue quirúrgico con hepatectomía izquierda y resección del conducto biliar izquierdo y del segmento I. No recibieron tratamiento adyuvante. Ninguno de los tres pacientes presentaba recidiva de la enfermedad.

**Discusión:** las neoplasias papilares intraductales de la vía biliar malignizadas representan una entidad diferenciada de los colangiocarcinomas con un mejor pronóstico. Su diagnóstico se basa en las pruebas de imagen y en la histología por CPRE. El tratamiento es quirúrgico consiguiendo altas tasas de curación con baja recidiva.

**Palabras clave:** Neoplasia papilar intraductal. Biliar. Colangiocarcinoma.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias papilares intraductales de los conductos biliares se han reconocido como una entidad diferenciada de otros tipos de tumores de la vía biliar desde su primera descripción por Chen y cols. en 2001 asociada a hepatolitiasis (1). Este término fue introducido en 2010 por

la Organización Mundial de la Salud. Se caracterizan por un crecimiento intraductal y un mejor pronóstico que el colangiocarcinoma común (2). En los trabajos publicados se ha descrito un comportamiento similar a las neoplasias mucinosas intraductales pancreáticas, aunque con hechos diferenciados. Hasta en el 40-80% de los casos se puede presentar un carcinoma invasivo o un carcinoma tubular o adenocarcinoma mucinoso, lo que sugiere que es una enfermedad con alto potencial de malignización (3-7).

Es difícil alcanzar un diagnóstico preoperatorio por su baja incidencia y por la ausencia de clínica específica (8). El tratamiento quirúrgico agresivo está indicado debido al mejor pronóstico que el colangiocarcinoma (9).

Revisamos la literatura y presentamos tres casos tratados recientemente en nuestro Servicio de Cirugía General, todos ellos con malignización en el momento del diagnóstico. Dos tratados con resección hepática y el tercero, como hallazgo tras un trasplante hepático.

## CASOS CLÍNICOS

Incluimos los tres pacientes con diagnóstico confirmado de neoplasia biliar intraductal, tras el análisis histopatológico de la pieza, tratados quirúrgicamente en nuestro Servicio de Cirugía General durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2010 y agosto de 2015. Analizamos la forma de presentación, el método diagnóstico, el tratamiento aplicado y el seguimiento a largo plazo.

### Caso clínico 1

Paciente varón de 64 años que es estudiado por dolor en hipocondrio derecho de unas semanas de evolución sin

Recibido: 12-01-2017  
Aceptado: 03-04-2017

Correspondencia: Baltasar Pérez Saborido. Unidad de Cirugía HBP. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario del Río Hortega. C/ Dulzaina, 2. 47013 Valladolid  
e-mail: perezsb@hotmail.com

Pérez Saborido B, Bailón Cuadrado M, Rodríguez López M, Asensio Díaz E, Madrigal Rubiales B, Barrera Rebollo A. Neoplasia papilar intraductal de los conductos biliares con malignización: una entidad diferenciada del colangiocarcinoma con mejor pronóstico. A propósito de tres nuevos casos. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(8):592-595

DOI: 10.17235/reed.2017.4835/2016

otra sintomatología acompañante. En la analítica solo destacaba una GGT discretamente elevada (70 U/l) con un CA 19.9 de 170 U/ml. El resto de los parámetros analíticos eran normales. En la ecografía abdominal ya se apreciaba dilatación de la vía biliar izquierda, mientras que las vías biliares principal y derechas presentaban características normales. Se le practica una colangio-RMN en la que se puede apreciar una dilatación del árbol biliar izquierdo con una lesión polipoidea en el origen del conducto hepático izquierdo, sin otros hallazgos (Fig. 1C). Previo a plantear un tratamiento se practica CPRE, que demuestra la dilatación de la vía biliar izquierda por la existencia de una lesión polipoidea en el origen del conducto hepático izquierdo, que es biopsiado. Además, se coloca una prótesis plástica. La biopsia confirma el diagnóstico de neoplasia papilar con displasia de alto grado. Se plantea el tratamiento quirúrgico y se practican colecistectomía, hepatectomía izquierda anatómica con resección del segmento I y exéresis del árbol biliar izquierdo hasta la confluencia con el derecho. El estudio intraoperatorio del borde de sección biliar no demuestra afectación. El postoperatorio transcurre sin incidencias reseñables. El estudio anatomopatológico confirma el diagnóstico de neoplasia papilar biliar intraductal con foco de colangiocarcinoma papilar e invasivo, sin afectación linfática. Los bordes de resección estaban libres. No se realiza tratamiento complementario y tras cinco años de seguimiento el paciente está libre de enfermedad.

### Caso clínico 2

Varón de 78 años que es ingresado por el Servicio de Urgencias por dolor en hipocondrio derecho acompañado de fiebre y subictericia cutánea-mucosa. En la analítica destaca elevación de GGT y discreta de bilirrubina total con un CA 19.9 de 1.973 U/ml. Al igual que el primer caso, la ecografía demuestra una dilatación de la vía biliar izquierda. En este caso, en la colangio-RMN se puede ver gran dilatación del árbol biliar izquierdo con ocupación

por material veloso y mucina (Fig. 1 A y B). La CPRE demuestra la salida de mucina y la ocupación velosa del árbol biliar izquierdo, del cual se toma una biopsia, y se coloca una prótesis plástica (Fig. 2). La histología es de neoplasia papilar intraductal con displasia de alto grado. También se le plantea tratamiento quirúrgico, practicando hepatectomía izquierda con resección del segmento I y del árbol biliar izquierdo, colecistectomía y linfadenectomía del hilio hepático. La biopsia intraoperatoria demuestra la ausencia de afectación del borde de resección biliar. El estudio histológico definitivo confirma el diagnóstico de colangiocarcinoma con componente microinfiltrante aislado y focal en rama distal del segmento III hepático con producción de moco (Fig. 3). Tampoco se realiza tratamiento adyuvante y el paciente, tras cuatro años de seguimiento, no presenta recidiva de la enfermedad.

### Caso clínico 3

Presentamos el caso de una mujer de 60 años diagnosticada de hepatitis autoinmune con descompensaciones y varices por hipertensión portal que es estudiada como candidata

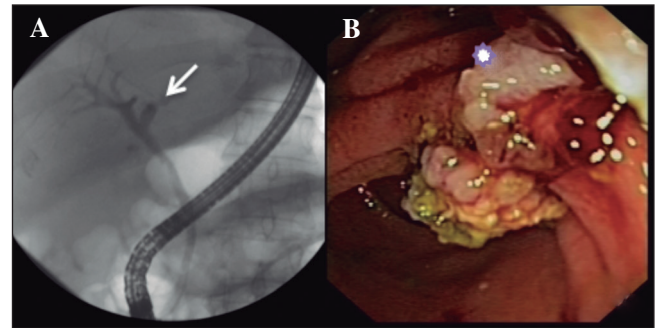


Fig. 2. Imagen de CPRE donde se puede objetivar la amputación del conducto hepático izquierdo (flecha) y la salida de moco a nivel de la ampolla de Vater (símbolo).

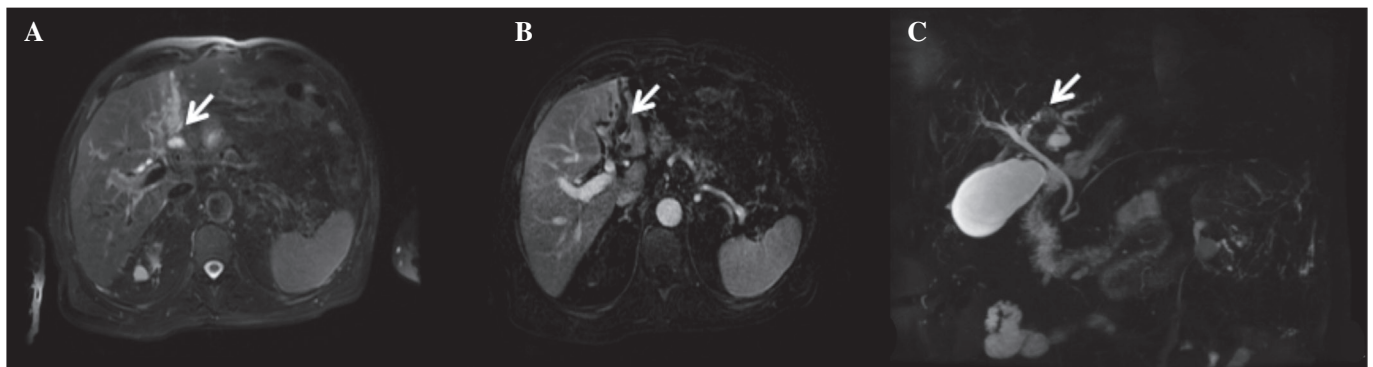


Fig. 1. A y B. Imagen de RM en la que se puede objetivar la dilatación de la vía biliar izquierda, con imágenes quísticas y con sensación de ocupación. C. Imagen de CRMN con dilatación de la vía biliar intrahepática izquierda e imagen de estenosis en el origen del hepático izquierdo, resto de vía biliar de calibre normal.

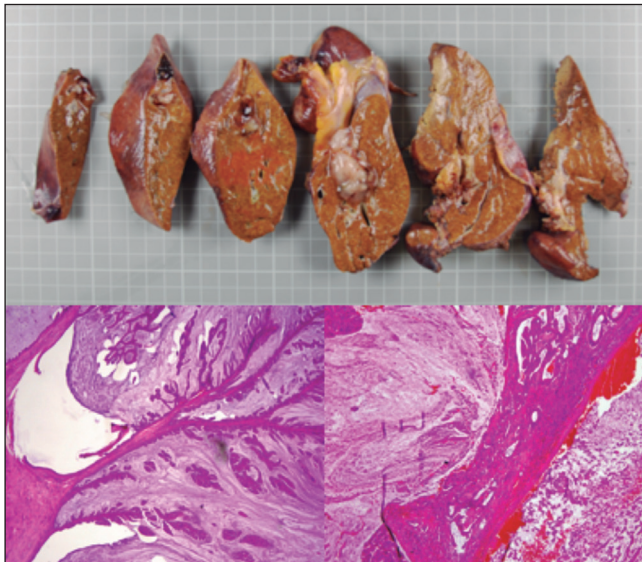


Fig. 3. Estudio anatomopatológico donde se pueden observar los cortes macroscópicos del lóbulo izquierdo hepático con dilatación de la vía biliar ocupada por material mucoso. En los cortes microscópicos con hematoxilina/eosina se demuestran los hallazgos de proliferación papilar intraductal con algún foco de malignización.

a trasplante hepático. En su ecografía, llamaba la atención una dilatación de la vía biliar izquierda con aspecto arrosariado. En el TAC se objetiva esta dilatación de vía biliar izquierda y la existencia de una imagen de 2 cm que se interpreta como posible hepatocarcinoma. Con el diagnóstico de hepatopatía terminal y hepatocarcinoma se incluye en lista de espera para trasplante. Tras un mes en lista de espera se realiza un trasplante hepático de cadáver, empleando la técnica de preservación de vena cava (*piggy-back*). El trasplante y postoperatorio transcurren sin complicaciones. El análisis histológico de la pieza evidenció un colangiocarcinoma tipo papilar intraductal invasivo sobre una extensa papilomatosis de la vía biliar, además de una cirrosis hepática de tipo macronodular compatible con origen autoinmune. No recibe terapia adyuvante pero se adapta el tratamiento inmunosupresor, recibiendo inhibidores de la mTOR. Actualmente la paciente no presenta ningún signo de recidiva tumoral.

## DISCUSIÓN

Las neoplasias intraductales papilares de la vía biliar fueron descritas por primera vez en el año 2001 por Chen y cols. asociadas a hepatolitiasis. Se considera una entidad de comportamiento similar al de las neoplasias mucinosas intraductales pancreáticas (4). Su incidencia no está bien establecida, Barton y cols. analizan las hepatectomías realizadas por colangiocarcinoma y por lesiones quísticas biliares y hepáticas, y consiguen demostrar que en 23 de 223 pacientes se trataba de esta entidad (7% de las neoplasias biliares) (4).

Estas lesiones presentan un alto potencial de malignización, que en algunas series supera el 80%. Dicha malignización suele ser en forma de carcinomas invasivos (4,10). En nuestra serie, la incidencia de malignización es del 100% y los tres pacientes la presentan en el momento del diagnóstico. El potencial de malignización no está relacionado con la producción de moco. Choi y cols. diferencian el potencial de malignización en función de la localización de la lesión: 94% en las lesiones de la vía biliar principal, 64,3% en los hiliares y 79,2% en los intrahepáticos (11). La producción de moco es variable: del 74% en la serie de Barton y cols. (4) y del 100% en la nuestra. Se ha encontrado relación entre MUC1 y MUC5AC y el potencial de malignización. El tipo histológico más frecuente es la proliferación papilar con producción de mucina. Las lesiones productoras de mucina expresan más frecuentemente el MUC2 y en las lesiones no mucinosas expresan más frecuentemente MUC1 (6).

A pesar del alto potencial de malignización, parecen tener un mejor pronóstico que el colangiocarcinoma papilar clásico. Aunque es difícil diferenciarlos y es una cuestión todavía en discusión, las neoplasias papilares intra-biliares se diferencian del colangiocarcinoma papilar por la existencia de moco, por una morfología diferente de las células papilares y a nivel inmunohistoquímico como demostraron Fujikura y cols. en una serie de 52 pacientes (25 neoplasias papilares intraductales y 27 colangiocarcinomas intraductales). A pesar de ello, no está claro si el mejor pronóstico se debe a estos hallazgos histológicos o a que se suelen diagnosticar en fases más tempranas (2).

En cuanto a la presentación clínica, suele ser muy inespecífica, con dolor en hipocondrio derecho y a veces casos de ictericia y colangitis (4). A diferencia de la serie de Choi y cols., una de las mayores publicadas, con la revisión de 55 casos y donde la colestasis solo se presenta en el 9% de los pacientes (11), en nuestra experiencia se presentó en dos de los tres pacientes. Lee y cols., en una serie de 58 pacientes, encontraron que la ictericia era más frecuente en los pacientes con producción de moco (10). Una incidencia intermedia presenta la serie de Barton y cols., con colestasis en el 38% de los pacientes (4).

El CA 19.9 en la serie Lee y cols. está elevado en el 40% de los pacientes, y sobre todo en los que tienen producción de moco (10). Dos de nuestros pacientes lo tenían elevado, pero especialmente el que tenía una gran ocupación de moco (CA 19.9 de 1.947). El diagnóstico en los casos sintomáticos se realiza mediante las pruebas de imagen, sugerido por la presencia de moco en el interior de la vía biliar o de lesiones intraluminales tanto en CT como en CRMN (8), como en el estudio de Lee y cols., donde las lesiones intraluminales estaban presentes en 32 de los 55 pacientes (11). El hallazgo más común en las pruebas de imagen es, sin embargo, la dilatación de la vía biliar, sin poder detectar las lesiones intraductales (10). En una serie de 37 pacientes de la Universidad de Nagoya se detectó masa en 36/37 pacientes que se correlaciona con la malignidad.

Además, el TAC permite determinar la infiltración biliar. Los hallazgos más frecuentes son realce hipodenso en la fase arterial tardía y realce intenso retardado, indicativos de la proliferación de tejido fibrovascular. Se confirmará por CPRE y estudio histológico (4). En los dos enfermos sintomáticos de nuestra serie este fue el algoritmo diagnóstico empleado. Sería ideal añadir colangioscopia, ya que nos puede dar un mapa exacto de la afectación papilomatosa de la vía biliar, contribuyendo así a disminuir las recidivas (10).

Ante el diagnóstico de neoplasia biliar intraductal se debe plantear tratamiento quirúrgico agresivo dado el buen pronóstico (9). Se realizará hepatectomía, y no existe ningún consenso sobre si se debe incluir la resección completa de la vía biliar extrahepática o no. Según las series, esta resección no parece aportar ningún beneficio en términos de supervivencia ni supervivencia libre de enfermedad. En nuestra serie, en ningún paciente se realizó resección de la vía biliar al no encontrarse afectada, y en el seguimiento no hemos observado recidiva a dicho nivel. En la serie de Choi y cols. se presentaba una recidiva tumoral en el 23% en los casos de afectación de la vía biliar principal (VBP), del 16% en los casos intrahepáticos y ningún caso en los hiliares (11).

Al igual que en nuestra serie, no está extendido el tratamiento adyuvante ya que el pronóstico de los pacientes es bueno y logra largas supervivencias.

En casos con afectación bilateral o con enfermedad hepática terminal que impiden la resección parcial, se han publicado casos de trasplante con buenas supervivencias, como en nuestro tercer paciente, aunque en este caso debemos considerarlo un hallazgo incidental ya que no fue la indicación del mismo. En estos casos tampoco parece justificada la resección de la vía biliar extrahepática ya que es rara la afectación más allá de la bifurcación. Es preferible hacer una colédoco-coledocostomía a una hepaticoyeyunostomía para poder disponer de la vía biliar para posibles diagnósticos de recidivas (12).

La supervivencia a largo plazo es variable. Se han descrito supervivencias a cinco años del 38% en casos de carcinoma invasivo (4), mayor que el 10-20% descrito en las series de colangiocarcinoma hiliar o intrahepático. La serie de Choi y cols. muestra una supervivencia

global del 77,6% a tres años y de 62,5% en los casos de carcinoma invasivo (11). La serie de Lee y cols. presenta un 81% de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años en los enfermos tratados quirúrgicamente (10). Nuestra única paciente tiene una supervivencia larga libre de enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chen TC, Nakanuma Y, Zen Y, et al. Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology* 2001;34:651-8. DOI: 10.1053/jhep.2001.28199
2. Fujikura K, Fukumoto T, Ajiki T, et al. Comparative clinicopathological study of biliary intraductal papillary neoplasms and papillary cholangiocarcinomas. *Histopathol* 2016;69:950-61. DOI: 10.1111/his.13037
3. Schlitter AM, Born D, Bettstetter M, et al. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct: Stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways. *Mod Pathol* 2014;27:73-86. DOI: 10.1038/modpathol.2013.112
4. Barton JG, Barrett D, Maricevich M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the biliary tract: A real disease? *HPB (Oxford)* 2009;11:684-91.
5. Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, et al. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol* 2010;2:419-27. DOI: 10.4254/wjh.v2.i12.419
6. Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H, et al. Similarities and differences between intraductal papillary tumors of the bile duct with and without macroscopically visible mucin secretion. *Am J Surg Pathol* 2011;35:512-21. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182103f36
7. Rocha FG, Lee H, Katabi N, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: A biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? *Hepatology* 2012;56:1352-60.
8. Minagawa N, Sato N, Mori Y, et al. A comparison between intraductal papillary neoplasms of the biliary tract (BT-IPMNs) and intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (P-IPMNs) reveals distinct clinical manifestations and outcomes. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:554-8. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.02.016
9. Wan XS, Xu YY, Qian JY, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *World J Gastroenterol* 2013;19:8595-604. DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8595
10. Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004;100:783-93. DOI: 10.1002/cncr.20031
11. Choi SC, Lee JK, Jung JH, et al. The clinicopathological features of biliary intraductal papillary neoplasms according to the location of tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:725-30. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06104.x
12. Charre L, Boillot O, Goffette P, et al. Long-term survival after isolated liver transplantation for intrahepatic biliary papillomatosis. *Transpl Int* 2006;19:249-52. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2005.00253.x