

Los tumores neuroendocrinos primarios de la vía biliar son muy infrecuentes. El colédoco es el sitio más comúnmente afectado. Pueden exhibir características clínicas y radiológicas que se superponen con el resto de los tumores neuroendocrinos como con los colangiocarcinomas perihiliares. Se presenta un caso clínico de un tumor neuroendocrino primario del conducto hepático común en un paciente joven resuelto quirúrgicamente con evolución favorable.

#### CONCEPTOS CLAVES:

Los tumores neuroendocrinos (TNE) primarios de la vía biliar son altamente infrecuentes. Aunque pueden aparecer en diversos órganos, el sistema gastrointestinal es su principal sitio de aparición. Dentro del sistema biliar, el colédoco es el lugar más habitual donde se asientan. En este sentido, resaltamos un caso poco común de TNE primario del conducto hepático común, el cual puede presentar similitudes clínicas y radiológicas con los colangiocarcinomas perihiliares. Creemos que, aunque son entidades poco frecuentes, deben ser considerados como diagnósticos diferenciales para poder brindar el mejor tratamiento posible. Este caso no solo destaca la rareza de la entidad, sino que además es novedoso ya que se diagnosticó de manera preoperatoria.

Recibido: 2023-02-26 Aceptado: 2023-04-26

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v80.n2.40368>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Universidad Nacional de Córdoba

# Tumor neuroendocrino primario del conducto hepático común

Rodrigo Antonio Gasque<sup>1,2</sup>, Noelia Zaietta<sup>1</sup>, María Luján Del Bueno<sup>1</sup>, Julieta Saenz<sup>3</sup>, Magalí Chahdi Beltrame<sup>1</sup>, Emilio Gastón Quiñonez<sup>1</sup>, Francisco Juan Mattera<sup>1</sup>.

1- Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce". Unidad de Cirugía hepatobiliar compleja, pancreática y trasplante hepático; Buenos Aires, Argentina.

2- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0579-8125>. Correo de contacto: [rgasque@outlook.com](mailto:rgasque@outlook.com)

3- Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce". Servicio de Anatomía Patológica; Buenos Aires, Argentina.

#### RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) primarios de la vía biliar son extremadamente raros y representan sólo el 0.2-2% de todos los TNE gastrointestinales. Dentro del sistema biliar, la vía biliar principal es el sitio más afectado. Hombre de 28 años con cuadro de 6 meses de evolución caracterizado por ictericia intermitente, prurito y coluria. Se realizó colangiopancreatografía magnética nuclear, PET-TC y ultrasonido endoscópico que concluyeron neoplasia neuroendocrina bien diferenciada. Se realizó resección completa de la vía biliar principal con linfadenectomía del pedículo hepático con hepaticoyunoanastomosis en Y de Roux, sin complicaciones. El paciente cursó adecuada evolución y se encuentra libre de enfermedad. Los tumores neuroendocrinos primarios de la vía biliar son extremadamente raros, presentándose clínica y radiológicamente como lesiones similares al colangiocarcinoma perihiliar lo que dificulta el diagnóstico preoperatorio. Está indicado su tratamiento quirúrgico radical. Suelen ser bien diferenciados, siendo el antígeno Ki-67 un marcador pronóstico confiable.

**Palabras claves:** neoplasias de la vía biliar; tumores neuroendocrinos; antígeno Ki-67.

## Primary neuroendocrine tumor of the common bile duct

#### ABSTRACT

Primary neuroendocrine tumors (NETs) of the bile duct are extremely rare and represent only 0.2-2% of all gastrointestinal NETs. Within the biliary system, the main bile duct is the most affected site. A 28-year-old man with a 6-month history of intermittent jaundice, pruritus, and choloria. MRCP, PET-CT and endoscopic ultrasound were performed. A well-differentiated neuroendocrine neoplasia was diagnosed. Complete resection of the main bile duct was performed with lymphadenectomy of the hepatic pedicle with Roux-en-Y hepaticojejunostomy, without complications. The patient had an adequate evolution and nowadays he's disease-free. Primary neuroendocrine tumors of the bile duct are extremely rare. They may present clinically and radiologically similar to perihilar cholangiocarcinoma, which makes preoperative diagnosis difficult. Radical resection is indicated. Usually, they are well differentiated tumors, being the Ki-67 labeling index a reliable prognostic marker.

**Keywords:** bile duct neoplasms; neuroendocrine tumors; Ki-67 antigen.

## Tumor neuroendócrino primário do ducto hepático comum

#### RESUMO

Tumores neuroendócrinos primários (TNEs) do ducto biliar são extremamente raros e representam apenas 0,2-2% de todos os TNEs gastrointestinais. Dentro do sistema biliar, o ducto biliar principal é o local mais afetado. Homem de 28 anos com história de 6 meses caracterizada por icterícia intermitente, prurido e colúria. Foram realizadas ressonância magnética colangiopancreatográfica nuclear, PET-CT e ultrassonografia endoscópica, que concluíram neoplasia neuroendócrina bem diferenciada. Foi realizada ressecção completa da via biliar principal com linfadenectomia do pedículo hepático com hepatojejunoanastomose em Y de Roux, sem intercorrências. A paciente teve evolução adequada e encontra-se livre da doença. Os tumores neuroendócrinos primários da via biliar são extremamente raros, apresentando-se clínica e radiologicamente como lesões semelhantes ao colangiocarcinoma peri-hiliar, o que dificulta o diagnóstico pré-operatório. Seu tratamento cirúrgico radical está indicado. Geralmente são bem diferenciados, sendo o antígeno Ki-67 um marcador prognóstico confiável.

**Palavras-chave:** neoplasias do ducto biliar; tumores neuroendócrinos; antígeno Ki-67.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) primarios de la vía biliar son extremadamente raros y representan sólo el 0.2-2% de todos los TNE gastrointestinales<sup>(1)</sup>. Además del sistema gastrointestinal (principal sitio de aparición), pueden presentarse en múltiples órganos incluyendo los pulmones, el timo y el útero<sup>(1)</sup>.

Dentro del sistema biliar, el colédoco es el sitio más común de origen de los TNE primarios (siendo su asiento en alrededor del 60% de los casos reportados en la literatura a la fecha)<sup>(2)</sup>. La región perihiliar, conducto hepático común y cístico son sitios poco frecuentes de aparición de los TNE, pudiendo exhibir características clínicas y radiológicas que se superponen con las de los colangiocarcinomas perihiliares (tumores de Klatskin).

Reportamos a continuación un caso inusual de un TNE primario del conducto hepático común.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 28 años sin antecedentes patológicos que es derivado a nuestra unidad por ictericia intermitente, prurito y

coluria de 6 meses de evolución. El examen físico fue completamente normal. La analítica sanguínea mostró elevación leve de la bilirrubina sérica total (1,35 mg/dL) a predominio directo (0,8 mg/dL), la  $\gamma$ -glutamyl-transferasa (126 UI/l), la fosfatasa alcalina (329 UI/l) y las enzimas hepáticas (ALT 76 UI/l; AST 115 u/l). La ecografía abdominal reveló dilatación de la vía biliar intrahepática. Se realizó colangiopancreatografía por resonancia magnética con barrido abdominal con gadolinio que mostró a nivel de la confluencia biliar una formación sólida de bordes definidos de intensidad intermedia, predominantemente hipointensa en T2 con tenue realce tras la administración de contraste endovenoso; la misma condiciona compresión del conducto hepático común con dilatación de la vía biliar intrahepática a predominio izquierdo. Los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 fueron normales. Se solicitó endosonografía que mostró lesión sólida en hilio hepático, hipocogénica, heterogénea de bordes definidos de 39 mm (Fig. 1) que obstruye el conducto hepático común y desplaza a la arteria hepática propia y tronco de vena porta. Se realizó biopsia por punción con aguja fina 22G diagnosticándose neoplasia neuroendocrina bien diferenciada; la inmunomarcación evidenció: CK (+), CD-56 (+), Ki-67 3%, cromogranina (+) y  $\beta$ -catenina (+) citoplasmática. La tomografía de emisión de

positrones con galio identificó una lesión de densidad de partes blandas hipercaptante (SUV 34,5) en topografía de hilio hepático (Fig. 2). La cromogranina-A estaba elevada (167  $\mu$ g/L, valor de referencia <100  $\mu$ g/L). En el ateneo oncológico multidisciplinario se decidió conducta quirúrgica. Los hallazgos intraoperatorios revelaron la presencia de una tumoración nodular situada en el colédoco, junto a la inserción del cístico (Fig. 3). No hubo evidencia de diseminación hepática, ganglionar o peritoneal. Se realizó colecistectomía, resección de vía biliar comprometida con márgenes oncológicos, linfadenectomía del pedículo hepático (Fig. 4) y derivación biliodigestiva mediante una hepaticoyeyunoanastomosis termino-lateral en Y de Roux. El paciente fue dado de alta al quinto día de hospitalización, sin complicaciones durante el postoperatorio mediato. El análisis histopatológico de la pieza operatoria evidenció tumor neuroendocrino bien diferenciado G1 de 2.8 cm (2 mitosis/10 campos de gran aumento) con un índice Ki 67 del 3-20% (Fig. 5 y 6). Los márgenes quirúrgicos se hallaban libres de tumor sin presencia de metástasis ganglionares (6 ganglios aislados). Después de 1 año de seguimiento, el paciente continúa libre de enfermedad sin signos de recurrencia.

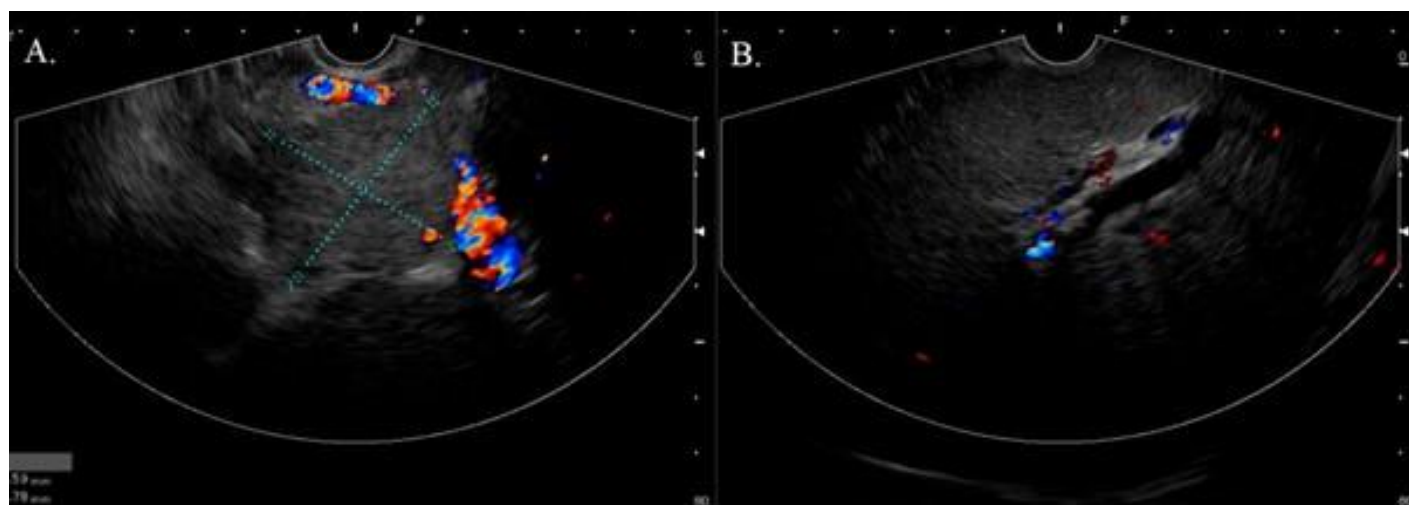


Figura N° 1. Se evidencia lesión sólida en hilio hepático, hipocogénica, heterogénea de bordes definidos de 39 mm (A) que obstruye el conducto hepático común y condiciona dilatación de la vía biliar intrahepática a predominio izquierdo (B).



Figura N° 2. Lesión de densidad de partes blandas hipercaptante (SUV 34,5) en topografía de hilo hepático.

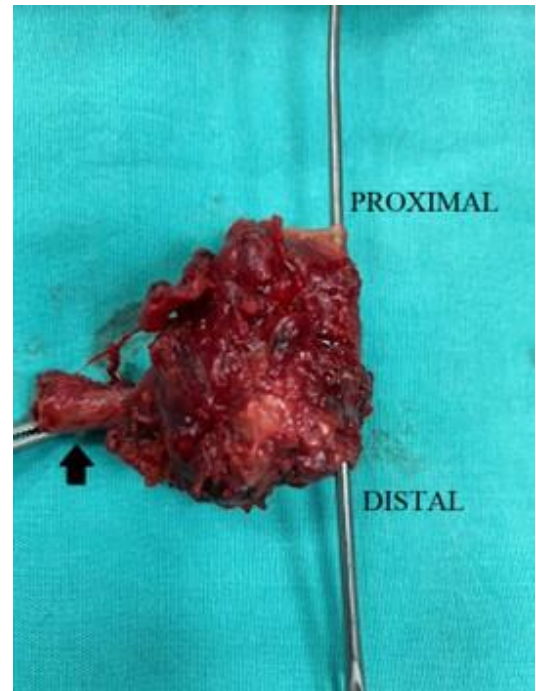


Figura N° 3. Tumoración nodular situada en el conducto hepático común, junto a la inserción del cístico (flecha negra). Se señalan extremos proximal y distal de vía biliar principal.

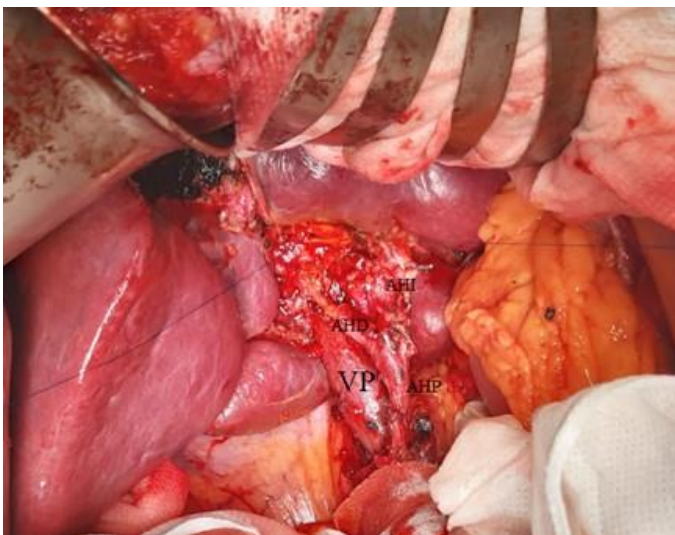


Figura N° 4. Vista final posterior a resección de pieza quirúrgica y linfadenectomía del pedículo hepático. La vía biliar proximal se encuentra reparado mediante 2 hilos de polipropileno 5-0, evidenciándose el tronco de la vena porta (VP) y la arteria hepática propia (AHP) junto a sus 2 ramas (derecha e izquierda, AHD y AHI respectivamente).

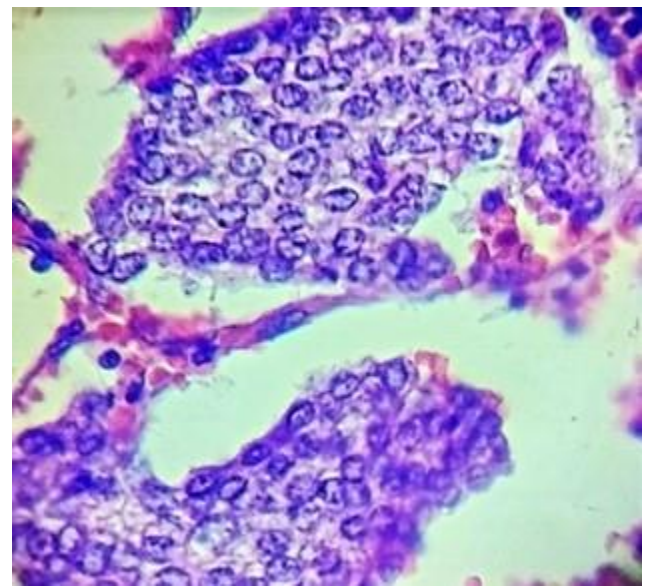


Figura N° 5. Proliferación neoplásica constituida por células uniformes de núcleos redondos y cromatina finamente punteada (en "sal y pimienta"), que se disponen con patrón de crecimiento insular, trabecular y en nidos, rodeadas por estroma fibroescleroso con infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario (H&E x 10)

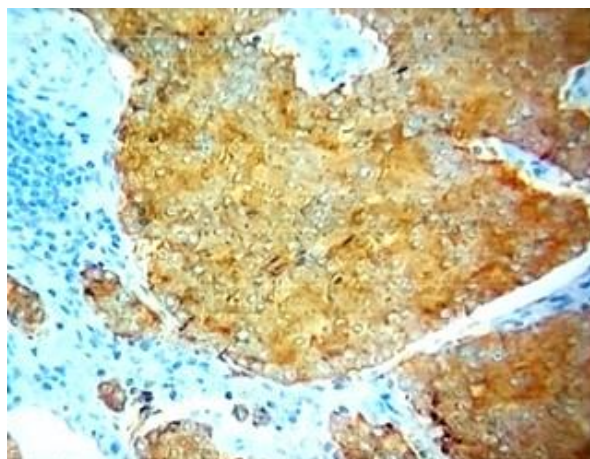


Figura 6. Inmunohistoquímica (tinción x 10). Los marcadores sinaptofisina y Ki-67 muestran positividad (fuerte para el primero e índice 3-20%).



## DISCUSIÓN

La mayoría de los tumores de las vías biliares extrahepáticas son adenocarcinomas (80%)<sup>(3)</sup>. Los TNE primarios de la vía biliar principal son muy infrecuentes, probablemente por la escasez de células enterocromafines<sup>(4)</sup>. Los pacientes portadores de estos tumores suelen tener entre 19 y 79 años con un pico de incidencia durante la quinta década de la vida<sup>(5)</sup>. A diferencia de los adenocarcinomas, los TNE de la vía biliar extrahepática ocurren principalmente en las mujeres<sup>(4)</sup>. Típicamente, estos tumores son no funcionantes y carecen de síntomas típicos al momento de la presentación. Según una exhaustiva revisión sistemática realizada por Michalopoulos et al.<sup>(6)</sup> solo el 9% (de 150 casos publicados entre 1959 y 2014) presentaron síntomas relacionados con la secreción hormonal. Como en el presente caso, los pacientes suelen presentar síntomas relacionados con la obstrucción de la vía biliar, siendo la ictericia y el prurito los más comunes. Por lo tanto, el diagnóstico preoperatorio de TNE biliares es un desafío. En la revisión anteriormente citada<sup>(6)</sup>, solo 4 casos fueron diagnosticados de manera preoperatoria: 2 a través de biopsias obtenidas durante una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y 2 basados en niveles elevados de serotonina en sangre. En el presente caso, la biopsia fue realizada por punción durante la endosonografía, permitiendo obtener el diagnóstico anatomopatológico pre-operatorio.

Los TNE gastrointestinales y pancreatobiliares son tumores caracterizados por proliferaciones neoplásicas que exhiben gran heterogeneidad biológica, histológica y clínica; por ejemplo, TNE grado 1 o 2 bien diferenciados pueden ser más agresivos que los de grado 3 (inclusivo siendo capaces de generar metástasis). En consecuencia, los TNE de todos los grados son considerados malignos excepto lesiones diminutas de tipo precursor<sup>(6)</sup>.

El índice Ki-67 (proteína nuclear de regulación de la proliferación celular) es utilizado como marcador pronóstico de la agresividad del TNE y se correlaciona significativa e independientemente con el comportamiento clínico de la enfermedad<sup>(7,8)</sup>.

En general, los TNE de la vía biliar extrahepática suelen ser bien diferenciados. Los carcinomas neuroendocrinos (CNE) son mucho menos frecuentes, representando solo el 0,19% de todos los tumores de las vías biliares extrahepáticas<sup>(9)</sup>. En comparación a los TNE, los CNE suelen estar ubicados más distalmente en la vía biliar principal<sup>(10)</sup>.

Como su nombre indica, los pacientes portadores de CNE suelen tener peor pronóstico, presentando el 50% de los pacientes enfermedad diseminada al momento del diagnóstico<sup>(11)</sup>.

La resección completa del tumor es el *gold standard* de tratamiento en pacientes con enfermedad reseccable, con supervivencia a 5 años que varía entre el 60% al 100%<sup>(1)</sup>. Un tercio de los

pacientes presentará adenopatías o metástasis hepática al momento del diagnóstico, empeorando su pronóstico y solo beneficiándose de un tratamiento quirúrgico agresivo (resección completa o *debulking*). Para enfermos irresecables, la quimioembolización transarterial o la terapia sistémica con análogos de la somatostatina pueden ser opciones viables<sup>(12)</sup>.

En conclusión, los tumores neuroendocrinos primarios de la vía biliar son extremadamente raros, presentándose clínica y radiológicamente como lesiones similares al colangiocarcinoma perihiliar lo que dificulta el diagnóstico preoperatorio. Suelen ser bien diferenciados, siendo el antígeno Ki-67 un marcador pronóstico confiable. El seguimiento de pacientes portadores de esta neoplasia no ha sido bien documentado en la literatura debido a que suelen ser sólo reportes de caso. Son necesarios más estudios para determinar el comportamiento a largo plazo de esta entidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):934-59. doi: 10.1002/cncr.11105.
2. Chamberlain RS, Blumgart LH. Carcinoid tumors of the extrahepatic bile duct. A rare cause of malignant biliary obstruction. *Cancer*. 1999 Nov 15;86(10):1959-65.
3. Agha RA, Fowler AJ, Saeta A, Barai I, Rajmohan S, Orgill DP; SCARE Group. The SCARE Statement: Consensus-based surgical case report guidelines. *Int J Surg*. 2016 Oct;34:180-186. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.08.014. Epub 2016 Sep 7. Erratum in: *Int J Surg*. 2016 Dec;36(Pt A):396. Erratum in: *Int J Surg*. 2017 Nov;47:151.
4. Oshiro Y, Gen R, Hashimoto S, Oda T, Sato T, Ohkohchi N. Neuroendocrine carcinoma of the extrahepatic bile duct: A case report. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 14;22(30):6960-4. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6960.
5. Abe T, Nirei A, Suzuki N, Todate Y, Azami A, Waragai M, Sato A, Takano Y, Nishino N, Sakuma H, Teranishi Y. Neuroendocrine tumor of the extrahepatic bile duct: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2017;40:6-9. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.09.001.
6. Michalopoulos N, Papavramidis TS, Karayannopoulou G, Pliakos I, Papavramidis ST, Kanellos I. Neuroendocrine tumors of extrahepatic biliary tract. *Pathol Oncol Res*. 2014 Oct;20(4):765-75. doi: 10.1007/s12253-014-9808-
7. Adsay V. Ki67 labeling index in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal and pancreatobiliary tract: to count or not to count is not the question, but rather how to count. *Am J Surg Pathol*. 2012 Dec;36(12):1743-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e318272ff77.
8. La Rosa S, Klersy C, Uccella S, Dainese L, Albarello L, Sonzogni A, Doglioni C, Capella C, Solcia E. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol*. 2009 Jan;40(1):30-40. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.005.
9. Reid MD, Bagci P, Ohike N, Saka B, Erbarut Seven I, Dursun N, Balci S, Gucer H, Jang KT, Tajiri T, Basturk O, Kong SY, Goodman M, Akkas G, Adsay V. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative

analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol*. 2016 Jan;29(1):93. doi: 10.1038/modpathol.2015.124. Erratum for: *Mod Pathol*. 2015 May;28(5):686-94.

10. Albores-Saavedra J, Batich K, Hossain S, Henson DE, Schwartz AM. Carcinoid tumors and small-cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: a comparative study based on 221 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Ann Diagn Pathol*. 2009 Dec;13(6):378-83. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2009.08.002.

11. Hosonuma K, Sato K, Honma M, Kashiwabara K, Takahashi H, Takagi H, Mori M. Small-cell carcinoma of the extrahepatic bile duct: a case report and review of the literature. *Hepatol Int*. 2008 Mar;2(1):129-32. doi: 10.1007/s12072-007-9027-0.

12. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005 May;128(6):1717-51. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.038.

## Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

## Conflicto de interés:

Ninguno.

## Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación

## Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

## Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

## Contribución de los autores:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.