



## FAIT CLINIQUE

### ADÉNOCARCINOME PAPILLAIRE DE LA VÉSICULE BILIAIRE : A PROPOS D'UN CAS

#### PAPILLARY ADENOCARCINOMA OF THE GALLBLADDER: A CASE REPORT

F SÉIDOU<sup>1</sup>, G GBÉSSI<sup>2</sup>, Y IMOROU<sup>2</sup>, W AKPO<sup>3</sup>, F GNANGNON<sup>2</sup>, L-V BRUN<sup>1</sup>, J-L OLORY-TOGBÉ<sup>2</sup>, M-T AKPO-AKÉLÉ<sup>1</sup>

- 1- Laboratoire d'anatomopathologie et de cytopathologie de la faculté des sciences de la santé de Cotonou.
- 2- Clinique universitaire de chirurgie viscérale A du centre hospitalier et universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou.
- 3- Laboratoire d'anatomopathologie et de cytopathologie du centre hospitalier départemental du Borgou

## RÉSUMÉ

Les cancers des voies biliaires sont rares, totalisant 3 % des cancers digestifs. L'adénocarcinome est la plus fréquente des tumeurs malignes épithéliales de l'arbre biliaire. L'adénocarcinome papillaire de la vésicule biliaire a un meilleur pronostic que les carcinomes non papillaires conventionnels.

Nous rapportons un cas d'adénocarcinome papillaire de la vésicule biliaire découvert sur une pièce de cholécystectomie chez une patiente de 51ans. La cholécystectomie était faite par voie sous-costale droite. L'indication était une masse intra-vésiculaire objectivée à l'échographie indiquée devant des douleurs chroniques de l'hypochondre droit, sans signe de localisation hépatique ou péritonéale au scanner. La chimiothérapie est en cours. L'objectif de cette étude est d'en présenter les caractéristiques clinicopathologiques.

**Mots clés:** Adénocarcinome papillaire, vésicule biliaire, caractéristiques clinicopathologiques.

## SUMMARY

Biliary tract cancers are accounting for 3% of digestive cancers. Adenocarcinoma is the most common malignant epithelial tumor of the biliary tree. Papillary adenocarcinoma of the gallbladder has a better prognosis than conventional non-papillary carcinomas.

We report a case of papillary adenocarcinoma of the gallbladder found on a cholecystectomy specimen in a 51-year-old patient. The cholecystectomy was done by the right subcostal way. The indication was an intravesicular mass, indicated on ultrasonography indicated by chronic pain in the right hypochondrium, with no evidence of hepatic or peritoneal localization on CT. Chemotherapy is in progress. The objective of this study is to present the clinicopathological features.

**Keywords:** Papillary adenocarcinoma, gallbladder, clinicopathological features.

### Tirés à part

Dr Séidou Falilatou

Professeur assistant à la faculté des Sciences de la Santé de l'Université d'Abomey-Calavi (Bénin)  
Email : sfalilatou@gmail.com

Tél : 00229 62 94 61 43

## INTRODUCTION

Le cancer de la vésicule biliaire est placé au cinquième rang (3 à 4 %) des cancers digestifs. C'est le cancer le plus fréquent du tractus biliaire [1]. Il est de diagnostic tardif, reste de mauvais pronostic et est peu étudié du fait de sa rareté [2]. On note une variabilité géographique et ethnique [2,3]. L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent. L'adénocarcinome papillaire représente 4% des cancers de la vésicule biliaire. C'est une forme particulière d'adénocarcinome qui mérite d'être connue du fait de son aspect particulier et de son pronostic favorable [4,5]. Nous rapportons une observation d'un adénocarcinome papillaire moyennement différencié de la vésicule biliaire en discutant les particularités épidémiologiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques de cette entité.

## OBSERVATION

Il s'agissait d'une patiente âgée de 61 ans, ménopausée depuis 03 ans, opérée il y a 20 ans pour grossesse extra-utérine, qui a consulté pour syndrome douloureux de l'hypochondre droit à type de picotements accentués par l'effort et calmés par le repos. Cette douleur irradiait vers la fosse lombaire droite et évoluait depuis un an environ sans trouble du transit. A l'examen, on retrouvait une cicatrice abdominale médiane sous ombilicale. La palpation trouvait une douleur de l'hypochondre droit. A la biologie, la C réactive protéine, les Gamma GT, Les transaminases, les bilirubines, le bilan rénal et les globules blancs étaient normaux de même que l'alpha-fœto-protéine et l'antigène carcino-embryonnaire. On avait une anémie microcytaire avec thrombopénie. Une échographie abdominale montrait une vésicule biliaire (VB) augmentée de taille, coudée, contenant une image tissulaire occupant les 2/3 du contenu avec douleurs au passage de la sonde (Figure 1). La tomographie abdominale objectivait une vésicule biliaire augmentée de volume, contenant une formation tissulaire spontanément et discrètement hyperdense aux contours déformés. Cet examen conclut à une masse tissulaire intra-vésiculaire, douloureuse et de malignité incertaine. Il n'y a pas de signe de localisation hépatique ou péritonéale (Figure 2). La patiente a été opérée par voie sous costale droite. La vésicule biliaire était volumineuse tendue et hyper vascularisée sans nodule hépatique, ni carcinose péritonéale, ni d'ascite. Le pédicule hépatique était d'aspect normal. Une cholécystectomie sans curage a été réalisée avec des suites immédiates simples. A l'examen macroscopique, la paroi vésiculaire tendue paraissait saine. Après ouverture de la vésicule, il y avait plusieurs masses tumorales tissulaires bosselées aux dépens de muqueuse vésiculaire sans zone saine. elle est



Figure 1 : échographie a) coupe longitudinale b) coupe transversale Vésicule biliaire (VB) augmentée de taille, coudée, contenant une image tissulaire occupant les 2/3 du contenu.

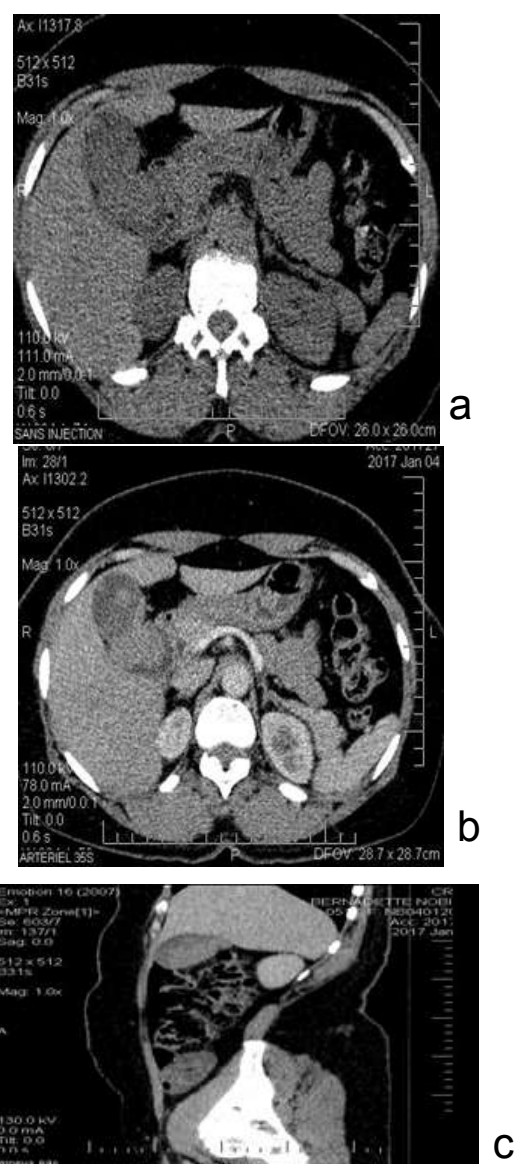
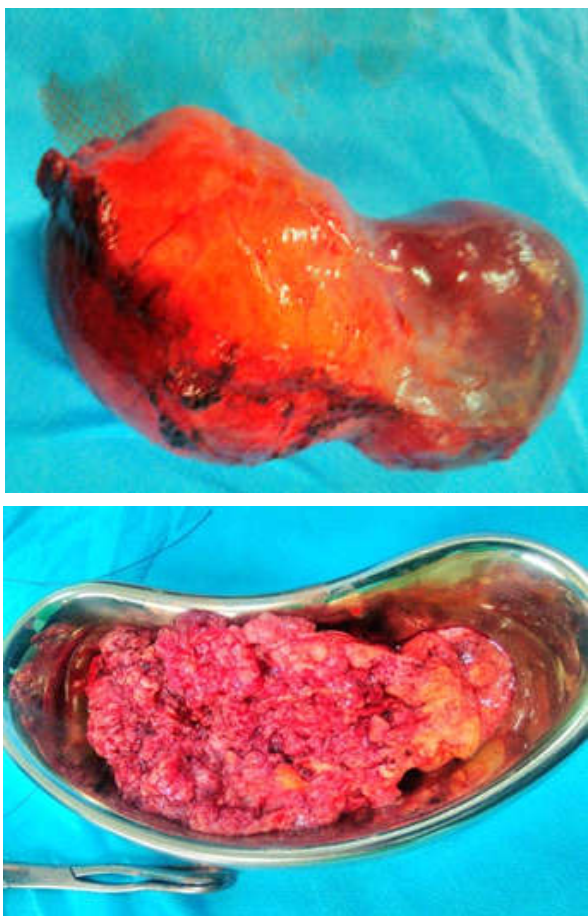


Figure 2 : TDM a) sans injection b) avec injection c) image de reconstruction. Vésicule biliaire augmentée de volume, contenant une formation tissulaire spontanément et discrètement hyperdense. Ses contours sont déformés. Absence de signe de localisation hépatique ou péritonéale.

alithiasique et pèse 70g et mesure 8,5 x 9 x 3 cm. Sa paroi semble discrètement épaissie (3mm) (Figure 3).

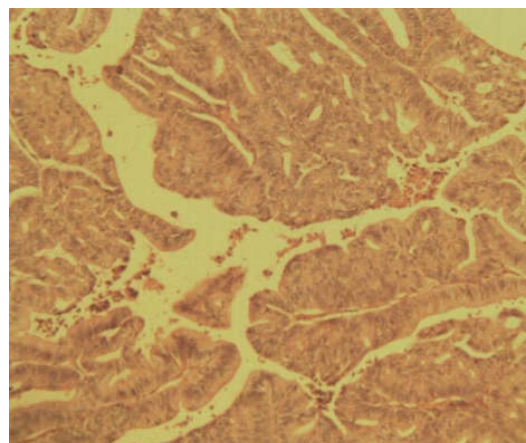


**Figure 3 :** Image macroscopique de la vésicule biliaire ouverte  
La pièce de cholécystectomie découverte fermée au bloc, puis parvenue ouverte au laboratoire, alithiasique, pèse 70g et mesure 8,5 x 9 x 3 cm. Sa paroi est discrètement épaissie (3mm). La lumière vésiculaire est presque entièrement occupée par une formation tumorale bourgeonnante, de couleur beige-brunâtre et de consistance friable. On observe pas de rupture pariétale.

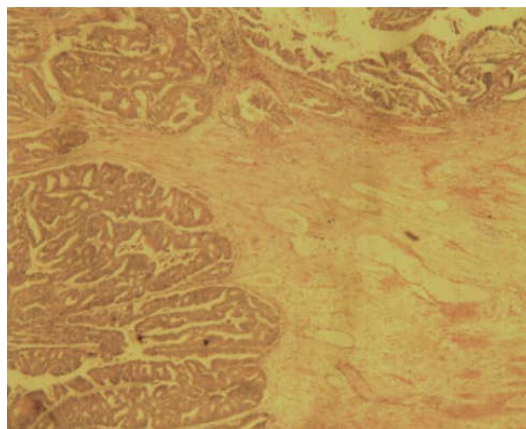
L'examen anatomopathologique était en faveur d'un adénocarcinome papillaire bien différencié de la vésicule biliaire (VB) infiltrant la paroi jusqu'à la musculuse. La limite d'exérèse chirurgicale proximale était saine. Cette tumeur était classée stade pT1N0M0 selon la classification TNM ou stade I (OMS 2010) (Figure 4). L'étude immunohistochimique complémentaire montre une expression diffuse et intense des lésions tumorales pour l'anti-EMA et CK7, alors que la CK20 est négative. L'index de prolifération mib1/ki67 montre un marquage intense. L'immunomarquage anti-p53 est négatif. Les marquages avec l'anti- $\alpha$ foetoprotéine, la vimentine et la thyroglobuline sont négatifs.

La patiente a reçu six cures de chimiothérapie selon le protocole GEMOX (GEMCITABINE + OXALIPLATINE)

pendant quatre (04) mois. Les marqueurs tumoraux et le scanner de contrôle post-opératoires sont normaux. Avec un recul de 12 mois elle ne se plaint de rien et conserve un bon état général.



HES x10



HES x 4

**Figure 4:** image microscopique  
Adénocarcinome papillaire bien différencié de la VB et infiltrant la paroi jusqu' à la musculuse.

## DISCUSSION

### *Caractéristiques épidémiologiques*

Il existe une grande disparité d'incidence entre d'une part l'Europe de l'Ouest et les Etats Unis où l'incidence est la plus faible (<2/100000 habitants), et d'autre part l'Amérique Latine (Chili et Equateur plus particulièrement), l'Inde, le Pakistan et l'Europe de l'Est (République Tchèque, Pologne) où cette incidence est 5 à 10 fois plus élevée (jusqu'à 25/100000 habitants) [7,8]. L'incidence en Afrique est très faible [1]. Selon Globocan 2012 [9], le taux d'incidence brute du cancer de la vésicule biliaire est de 0,2 pour 100 000 habitants au Bénin. C'est le seul cancer digestif à prédominance féminine (3/1) et ce, quelle que soit la région du monde [3]. L'âge moyen de survenue est 71 ans [10,11]. Le rôle étiopathogénique d'une lithiase biliaire sous-jacente

est retrouvé dans 60 à 90% [10,12]. La carcinogenèse des lithiases vésiculaires pourrait résulter de traumatismes itératifs et de l'irritation chronique. Des dérivés carcinogènes des acides biliaires peuvent également jouer un rôle [10]. De multiples facteurs de risque tels que : le terrain familiale, l'obésité, les infections bactériennes à *Helicobacter* ou *Salmonella typhi* ainsi que des facteurs hormonaux sont souvent retrouvés [13,14]. Egalement des lésions précancéreuses peuvent intervenir. Il s'agit notamment d'une vésicule biliaire dite en porcelaine, de l'adénomyomatose et des anomalies de la jonction bilio-pancréatique [15].

#### **Caractéristiques cliniques**

Lorsqu'il est suspecté cliniquement (dans seulement 30% des cas), il est dans la majorité des cas à la limite de la résecabilité [10,11]. Dans tous les autres cas, c'est une découverte anatomo-pathologique. Les signes cliniques du cancer de la vésicule biliaire sont peu spécifiques et s'apparentent souvent à ceux d'une cholécystite chronique. La présence d'un ictère signe un cancer particulièrement évolué [10].

A l'imagerie, il est possible de suspecter un cancer de la vésicule biliaire devant une vésicule dilatée et lithiasique aux parois épaissies de façon diffuse ou au contraire localisée, ou le cas échéant face à un syndrome de masse englobant le parenchyme hépatique contigu [16].

Les métastases des cancers de la vésicule biliaire sont rares et plutôt de découverte autopsique [17]. Le diagnostic tardif de cette pathologie fait que la découverte se fait au stade avancé donc métastatique. Les métastases surviennent en général dans un contexte de carcinose péritonéale (voie transcoelomique). Elles peuvent simuler une tumeur primitive. Les mutations du gène suppresseur de tumeur p53 sont retrouvées dans 27 à 70% des cancers de la vésicule biliaire évolués alors qu'elles restent exceptionnelles aux stades précoces [12].

#### **Aspects histologiques**

L'étude histologique de la pièce de cholécystectomie est réalisée par l'examen anatomopathologique qui reste le seul examen permettant de confirmer le diagnostic des cancers de la vésicule biliaire. Elle comprend la description des aspects macroscopiques et microscopiques de la pièce opératoire.

##### *Aspects macroscopiques*

Les carcinomes de petite taille apparaissent comme des plaques, nodules ou polypes, à la longue, ils deviennent massifs, soit végétant avec extension essentiellement intraluminaire, soit très infiltrant avec extension essentiellement pariétale et dans les organes adjacents. Si la tumeur est volumineuse, il est souvent impossible de déterminer où la tumeur a débuté.

Dans 80% des cas, des calculs vésiculaires coexistent sur les pièces de carcinome vésiculaire : on parle alors

de calculo-cancer. [17] Le plus souvent aucune lésion n'est repérée en dehors d'un épaississement diffus pariétal de cholécystite chronique hypertrophique. Le cancer se développe aux dépens du fond vésiculaire (60%), et plus rarement du corps (30%) et du collet (10%) [12].

##### *Aspects microscopiques*

Tous les types histologiques de tumeurs peuvent se développer dans la vésicule biliaire et sont généralement de pronostic grave car ils sont découverts à un stade avancé. Cependant, certaines tumeurs comme les lymphomes, tumeurs endocrines, les tumeurs stromales et autres tumeurs mésenchymateuses restent rares et ne représentent que 2% des cancers de la vésicule biliaire. [18]. Plus de 98% des tumeurs malignes de la vésicule biliaire sont des carcinomes et parmi eux, les adénocarcinomes sont de loin les plus fréquents. Il existe plusieurs sous-types histologiques : biliaire le plus fréquent, papillaire, à cellules claires, mucineux et à cellules squameuses ou en bague à chaton. Il peut s'agir d'un ADK bien différencié, moyennement différencié, ou peu différencié [16]. L'adénocarcinome papillaire, qui ne représente que 4% des cancers de la vésicule biliaire, se distingue des autres types histologiques de par sa particularité de développement superficiel et extensif premier avant d'infiltrer dans un second temps l'épaisseur de la paroi vésiculaire sous forme de tubes dispersés. Diagnostiquée au stade précoce, cette particularité lui confère un bon pronostic comparativement aux autres types histologiques. [12,19].

La simple cholécystectomie suffit en général et le pronostic de ces adénocarcinomes même infiltrant est bien meilleur que celui des adénocarcinomes invasifs sans autre spécificité [19].

#### **Traitement**

Le cancer de la vésicule biliaire est une affection néoplasique rare, souvent diagnostiqué à un stade avancé contribuant ainsi à aggraver le pronostic. Sa découverte pose deux perspectives :

- Assurer une exérèse chirurgicale radicale dans un but curatif chaque fois que possible, afin d'améliorer la survie globale et la survie sans récurrence ;
- Ou préconiser des gestes palliatifs dans le cas de tumeurs inextirpables, dans le but d'améliorer la qualité de vie. [20]

Seul la chirurgie carcinologique avec une résection de type R0, associant l'exérèse tumorale et un curage ganglionnaire, reste le traitement curatif des cancers de la vésicule biliaire [21]. Elle autorise des survies prolongées au stade précoce [22] Elle ne peut être appliquée que lorsque l'ensemble des critères suivants sont réunis devant un cancer de la vésicule biliaire : absence d'infiltration massive du pédicule hépatique ; absence d'invasion des gros vaisseaux (veine porte, artère hépatique...) et absence de

métastases hépatiques, ou d'autres métastases, ou de carcinoïde péritonéale ou d'ascite [23]. En situation métastatique ou localement avancée, il n'y a pas de standard. Un seul essai randomisé ABC-02, bien conduit a pu montrer un bénéfice en survie en faveur de l'association gemcitabine (GEM)+cisplatine (CDDP), laquelle peut être considérée comme le standard en situation métastatique [24]. Actuellement, il n'y a pas de standard de chimiothérapie pour traiter les cancers de la vésicule biliaire qu'il soit en situation adjuvante ou métastatique et la radiothérapie semble n'apporter pratiquement aucun résultat car le cancer de la vésicule biliaire est très peu sensible aux rayons [25]. La rareté de la maladie rend difficile la réalisation d'essais prospectifs randomisés. Par ailleurs, la compréhension des mécanismes moléculaires de la carcinogénèse des

tumeurs vésiculaires a ouvert la voie à l'utilisation des thérapies ciblées. Cette nouvelle thérapeutique améliorerait la survie et la qualité de vie de nos patients [21].

## CONCLUSION

L'adénocarcinome papillaire de la vésicule biliaire est une affection rare avec un bon pronostic comparé aux autres types histologiques du cancer de la vésicule biliaire. Diagnostiquée au stade précoce, elle a un fort taux de suivi suite à la chirurgie carcinologique de type R0. Le diagnostic de certitude n'est apporté que par l'examen anatomopathologique qui fait recours à l'immunohistochimie pour confirmer le diagnostic.

## RÉFÉRENCES

- Oertli D, Herzog U, Tondelli P. Primary gallbladder carcinoma: operative experience during a 16-year period. *Eur J Surg* 1993;159: 415-20
- Del Pozo AC, De Battista S, Velasco D, Pianzola H, Rodriguez J. Epidermoid carcinoma of gallbladder: analysis four casuistic. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2005, 35(3):162-164
- Everhart JE, Ruhl CE: Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009, 136(4):1134-1144.
- Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Minato H, Kasashima S et al. Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* 2006, 44(5):1333-1343.
- Wan X-S, Xu Y-Y, Qian J-Y, Yang X-B, Wang A-Q, He L et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2013, 19(46):8595.
- Adem C, Petit T: *Memento de pathologie. Vernazobres-Gregg*, Paris, 2014: 130-157
- Rekika W, Ben Fadhela C, Boufaroua AL, Mestiri H, Khalfallah MT, Bouraouia S, Mzabi-Rgayaa S. Case report: Primary pure squamous cell carcinoma of the gallbladder. *Journal of Visceral Surgery*. 2011, 148(2):149-51
- Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009;20:146-59.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* 2015, 136(5).
- Michaud D.S. The epidemiology of pancreatic, gallbladder, and other biliary tract cancers. *Gastrointest Endosc* 2002, 56: S195-S201
- Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A, Pruvot FR et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011, 35:1887-97
- Cariatia A, Piromalli E, Cetta F. Gallbladder cancers: associated conditions, histological types, prognosis, and prevention. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May, 26(5):562-9
- de Martel C, Plummer M, Parsonnet j, van Doorn L-J, Franceschi S. *British Journal of Cancer* 2009, 100:194-199
- Welton J, Marr J, Friedman S: Association between hepatobiliary cancer and typhoid carrier state. *The Lancet* 1979, 313(8120):791-794.
- Patel S, Roa JC, Tapia O, Dursun N, Bagci P, Basturk O, et al. Hyalinizing cholecystitis and associated carcinomas: clinicopathologic analysis of a distinctive variant of cholecystitis with porcelain-like features and accompanying diagnostically challenging carcinomas. *The American journal of surgical pathology* 2011, 35(8):1104-1113.
- Xueshuai W, Haohai Z, Cuimin C, Xiaobo Y, Anqiang W, Chengpei Z et al. Clinicopathological Features of Gallbladder Papillary Adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2014 Dec, 93(27):e131.
- LE BAIL B., GUETTIER C., PREVOT S., A. R : Pathologie de la vésicule et des voies biliaires extra-hépatiques. In : Carrefour Pathologie 3013-Histoseminaire. edn. Paris : Société Française de Pathologie ; 2013 : 74.

18- Maitra A, Krueger JE, Tascilar M, Offerhaus GJA, Angeles A, Klimstra DS, Hruban RH, Albores J. Carcinoid tumors of the extrahepatic bile ducts: a study of seven cases. *The American journal of surgical pathology* 2000, 24(11):1501-1510.

19- Hamilton SR, Aaltonen LA: Pathology and genetics of tumours of the digestive system, vol. 48 : IARC press Lyon; 2000.

20- Paye F. Traitement chirurgical du cancer de la vésicule biliaire. *La lettre du cancérologue- VolXVI- n°10-2007.*

21- Gainant A, Mathonnet M: Cancer de la vésicule biliaire: technique chirurgicale. *EMC Techniques chirurgicales- Appareil digestif* 2014, 9(4):40-970.

22- Slim K, Belghiti J, Berdah S, Blay JY, Brouquet A, Mariette C et al. *Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales.*

Recommandations pour la Pratique Clinique. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD) et de l'association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique (ACHBT). *Journal de Chirurgie* 2009, 146(2) : 11-80.

23- Delbaldo C, Laurent A, Grenier J, Cherqui D, Luciani A, Piedbois P: Prise en charge thérapeutique des cancers des voies biliaires et de la vésicule biliaire. *La Revue du praticien* 2009, 59(4):469-473.

24- Abahssain H, Afchain P, Melas N, Ismaili N, Rahali R, Rabti HM, Errihani H: Chimiothérapie dans le cancer de la vésicule biliaire. *La Presse Médicale* 2010, 39(12):1238-1245.

25- Samia H, Jean-Marc P, Côme L : Epidémiologie des cancers des voies biliaires. *Cancéro dig.* 2012 ; 4 (1) : 22-25. Google Scholar.