

Neoplasias papilíferas do trato biliar

Papillary neoplasias of the biliary tract

VIVIAN RESENDE, TCBC-MG¹; JOÃO PAULO LEMOS DA SILVEIRA SANTOS¹; RODRIGO VIEIRA GOMES¹; PAULA VIEIRA TEIXEIRA VIDIGAL²; MOISÉS SALGADO PEDROSA²

R E S U M O

Os autores fizeram um estudo revisional sobre as lesões intraepiteliais papilíferas em ductos biliares, caracterizadas por serem um tipo de colangiocarcinoma raro, de crescimento intraductal. Foram revisados os artigos publicados nos últimos 10 anos. Os autores consideraram que a evolução adenoma-carcinoma é uma característica importante para se adotar medidas profiláticas por meio de ressecções. O tipo histológico e comportamento biomolecular podem ter relevância na evolução pós-operatória destas afecções que apresentam melhor prognóstico quando comparadas aos outros tipos histológicos.

Descritores: Neoplasias. Mucinas. Ducto biliar. Ampola de Vater. Vesícula biliar.

INTRODUÇÃO

As neoplasias mucinosas papilíferas intraductais (NMPI) são bem caracterizadas por englobarem vasto espectro de lesões que inclui desde lesões epiteliais císticas até aquelas com arquitetura papilar complexa associada ao adenocarcinoma invasivo. Estas lesões foram inicialmente descritas no pâncreas^{1,2}, porém, o nível de abrangência dessas neoplasias vem se ampliando, passando a incluir os ductos biliares intra e extra-hepáticos³⁻¹², a região ampular¹³ e, mais recentemente, a vesícula biliar^{14,15}.

Denominações não padronizadas dos NMPI são frequentemente encontradas na literatura, desde adenomas, até carcinoma papilífero, papilomatose, carcinoma *in situ* e colangiocarcinoma do tipo papilífero ou polipoide, entre outros^{3-12,16-19}. Entretanto, nota-se que já existe uma tendência em se instituir um consenso de padronização e classificação dessas lesões^{13,14,20-22}.

A hipótese da evolução adenoma-carcinoma nestas lesões tem sido considerada^{13,14,23-27}. Do ponto de vista terapêutico, este conceito é importante, sobretudo, porque, se diagnosticadas ainda em fase inicial de malignização, em geral, apresentam bom prognóstico²⁸⁻³¹.

Diante da importância que vem sendo dada ao estudo dos NMPI nos últimos anos, o objetivo do presente trabalho é o de fazer uma revisão da literatura sobre NMPI nos ductos biliares, na região ampular e na vesícula biliar, com o intuito de contribuir para elucidar questões quanto à classificação desta doença para melhor compreendê-la.

MÉTODOS

Tendo como fonte a base de dados *PubMed*, foram revistos artigos publicados nos últimos 10 anos, sendo selecionados 45 artigos com ênfase naqueles publicados nos anos de 2008 a 2012, utilizando-se os seguintes *key words*: biliary tract, ampulla, papillary, mucinous, neoplasia.

REVISÃO DA LITERATURA

O reconhecimento dos NMPI pancreáticos levou ao reconhecimento de lesões pré-invasivas do trato biliar, que, de forma análoga às do pâncreas, receberam a denominação de NMPI do trato biliar³⁻¹². Estas lesões já foram descritas nos ductos biliares intra e extra-hepáticos^{3,12}, na região da ampola hepatopancreática¹³ e na vesícula biliar^{14,15}; foram incluídos nesta categoria as neoplasias pré-invasivas tubulares, papilares e vilosas, incluindo a papilomatose. Na classificação WHO (World Health Organization), de 2010, o termo foi unificado para IPN (Intraductal Papillary Neoplasm). Sugeriu-se que o termo mucina fosse retirado, por ser a produção desta substância menos frequente no trato biliar¹⁴.

Neoplasia papilífera intraductal dos ductos biliares (NPIDB)

A neoplasia papilífera intraductal (NPI) produtora de mucina no ducto biliar tem sido reconhecida à parte

1. Departamento de Cirurgia e Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil; 2. Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil.

de outras neoplasias³⁻¹²; representa a contrapartida intraductal biliar de neoplasias mucinosas papilíferas do pâncreas (NMPP). Esta categoria de doença já recebeu várias denominações diferentes, incluindo neoplasia papilar intraductal do fígado, papilomatose hipersecretora de mucina, colangiocarcinoma hipersecretor de mucina, colangiocarcinoma produtor de mucina e tumor do ducto biliar produtor de mucina^{3-12,16-19}. Em localização intra-hepática, difere-se da neoplasia cística mucinosa (NCM) biliar por não apresentar estroma do tipo ovariano e comunicar-se com os canais biliares^{32,33}.

A neoplasia maligna dos ductos biliares é categorizada por ser um tipo de colangiocarcinoma intra-hepático (CCIH) de crescimento intraductal, relativamente raro, constituindo de 3% a 9% dos colangiocarcinomas³³. Podem ser ressecados com sucesso e apresentam prognóstico mais favorável, quando comparados com outros tipos de colangiocarcinomas de padrão periductal infiltrativo que, em geral, têm pouca ressecabilidade e prognóstico desfavorável³⁴, ao contrário da neoplasia cística mucinosa biliar, que é normalmente confinado em um cisto fechado^{10,12,32}. O NPIDB tem o potencial de se espalhar ao longo da superfície mucosa das vias biliares e, por isso, deve ser amplamente ressecado.

A neoplasia papilífera dos ductos biliares é caracterizada pela presença de inúmeras lesões papilíferas, que consistem em células epiteliais que circundam um eixo delgado fibrovascular ancorado no conjuntivo da lâmina própria^{9,20-23,33} (Figura 1A e B). Os tumores podem, histopatologicamente, apresentar uma transição de adenoma para adenocarcinoma que, frequentemente, coexistem, fazendo com que uma sequência de adenoma-carcinoma seja presumida²³⁻²⁷. Quanto ao estudo imunoistoquímico, foi demonstrado que o colangiocarcinoma intra-hepático com crescimento intraductal apresentou taxas de expressão de MUC2, mucina do tipo intestinal, superior à de outros tipos de colangiocarcinomas intra-hepáticos. Inversamente, outros tipos de CCIH mostraram maior taxa de expressão de MUC1, mucina ligada à membrana, superior à daqueles CCIH de crescimento intraductal^{33,35}.

A neoplasia dos ductos biliares produz mucina, especialmente, quando contém focos de elementos mucinosos. Os tumores são macios e friáveis e tendem a se espalhar ao longo da superfície mucosa^{36,37}. O excesso de mucina viscosa e fragmentos destacados dos tumores podem causar obstrução biliar intermitente e sintomas clínicos, que incluem dor abdominal, icterícia obstrutiva e

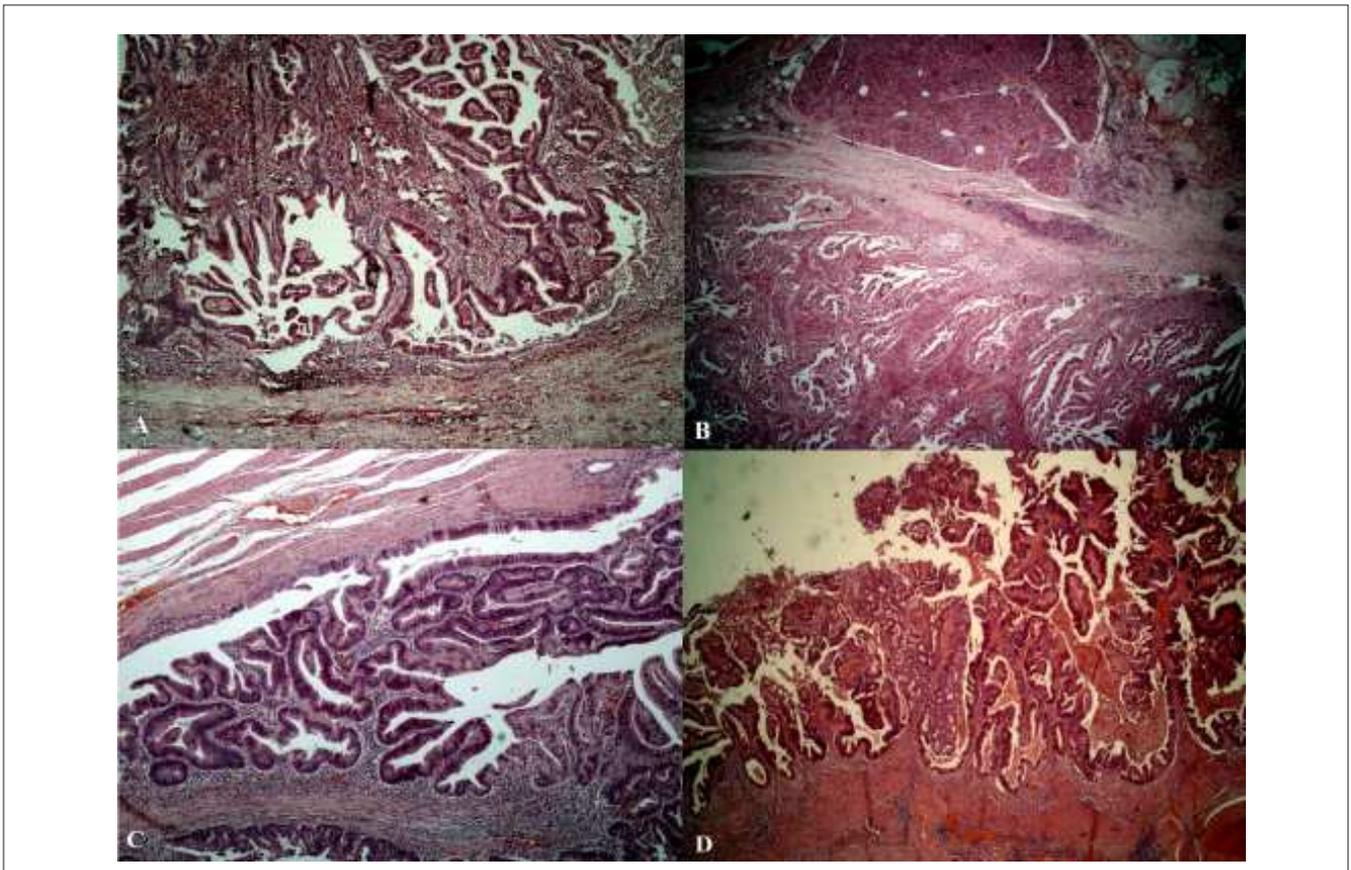


Figura 1 - Fotomicrografias de neoplasias papilíferas com crescimento exofítico. A) neoplasia intraductal papilífera nos ductos biliares intra-hepáticos (HE, X100); B) neoplasia intraductal papilífera dos ductos biliares no colédoco distal (HE, X50); C) neoplasia intra-ampular papilotubular na ampola hepatopancreática (HE, X100); e D) neoplasia colecística intraepitelial papilífera na vesícula biliar (HE, X100).

febre^{15,32,36,37}. Os sintomas intermitentes são característicos de NIP-B, sendo incomuns em outros tumores dos ductos biliares.

Os principais pontos para fazer um diagnóstico preciso do NIP-B incluem a detecção de mucobilia, o padrão dilatado dos ductos biliares; a forma, o contraste e o metabolismo de glicose do nódulo mural. Dilatação a montante do ducto biliar é frequentemente observada no NPIDB como em outros tipos de CCIH. Além disso, muitas vezes observa-se uma dilatação a jusante do ducto biliar ou de parte dos ductos biliares que contém tumores produtores de mucina, devido à descarga de mucina excessiva ou por compressão do tumor primário. Mesmo quando a lesão expansiva não é detectável pelos exames de imagem, um tumor pode estar presente na porção dilatada dos ductos biliares. Além disso, o nódulo mural com reforço no ultrassom, tomografia computadorizada e ressonância magnética pode ser um sinal de malignidade³². O aumento do metabolismo da glicose do tumor também é considerado um sinal de malignidade³².

Os diagnósticos diferenciais da NPIDB incluem neoplasia biliar cística mucinosa, colangiocarcinoma intra-hepático do tipo infiltrativo em cistos de colédoco e colangite piogênica recorrente com cálculos no ducto biliar^{32,36}. O colangiocarcinoma intra-hepático com formação de massa, usualmente, se manifesta como nódulos. Ele pode ser facilmente diferenciado do NPIDB por modalidades de imagem, incluindo tomografia computadorizada e ressonância magnética³². Apesar do NPIDB maligno com invasão do parênquima algumas vezes ser parecido com uma massa nodular, a dilatação dos ductos biliares a jusante devido à mucina secretada pelo NPIDB, pode fornecer uma pista para o diagnóstico da doença. A colangite recorrente piogênica com cálculos no ducto biliar causa obstrução biliar intermitente, incompleta, massas intraluminais ou defeitos de enchimento em imagens semelhante ao observado para NPIDB³⁶. Os tampões de mucina e fragmentos de NPIDB podem ser confundidos com cálculos no ducto biliar, portanto, pode ser difícil diferenciar a colangite piogênica recorrente e cálculos nas vias biliares do NPIDB, tendo como base apenas a análise de imagem. A colangiografia endoscópica ou a colangioscopia podem ser necessários para se demonstrar a presença de tampões de mucina.

Os pontos importantes para o diagnóstico preciso dos NPIDB incluem a detecção de mucobilia, a distribuição de canais biliares dilatados, a forma, o contraste e o metabolismo da glicose do nódulo mural. Compreender os pontos fortes e limitações de cada modalidade é importante para melhorar a confiança e precisão no diagnóstico e tratamento do NPIDB. Além disso, uma boa compreensão da relação entre NPIDB e NIPP é útil para a compreensão NPIDB.

Neoplasias da região ampular

Embora adenomas duodenais envolvendo a papila de Vater (superfície da ampola duodenal) já tenham

sido bem documentados como sendo do tipo intestinal ou do tipo adenomas esporádicos (relacionados com polipose adenomatosa familiar)³⁸⁻⁴¹, os dados sobre os que surgem, especificamente, no interior da ampola, ainda são bastante limitados. Ohike *et al.* documentaram o espectro morfológico, imunofenotípico e as características clínicas de 82 lesões neoplásicas pré-invasivas na região intra-ampular, além dos carcinomas invasivos destes tipos de lesões¹³. Propuseram o termo descritivo de neoplasia papilotubular intra-ampular (NPIA) para este grupo de lesões, até que sua natureza seja melhor elucidada.

A formação de neoplasias intra-epiteliais analisadas no estudo de Ohike *et al.* foram análogas à dos NMPI do pâncreas e NPI biliares¹⁻¹², o que permitiu sua classificação em paralelo a estas duas categorias¹³. De forma semelhante ao que ocorre nos locais vizinhos, estas neoplasias são caracterizadas por crescimento (papilar, tubular ou papilotubular) exofítico, com linhagem celular variável intestinal ou gástrico/ pancreatobiliar e um espectro de mudança displásica (sequência adenoma-carcinoma). Até agora, têm sido classificadas como adenocarcinomas convencionais da ampola, ou incluídas como adenomas do duodeno, que podem envolver a superfície da papila duodenal de Vater. No entanto, acredita-se que devam ser diferenciadas dos anteriores, pois, como já é amplamente aceito, os carcinomas invasivos nos NIPM têm características distintas, incluindo a biologia e comportamento clínico diferentes. Além disso, o aspecto interno da ampola, que é uma região de transição com várias características histomorfológicas distintas, confere propriedades específicas para estes tumores^{13,30}.

Apenas uma pequena percentagem de NPIA exhibe as características de NMPI pancreáticas. O descritor "mucinoso" foi recentemente retirado da nomenclatura das neoplasias biliares¹³. As neoplasias intra-ampulares papilotubulares, muitas vezes, produzem apenas mínima quantidade de mucina, em contraste com NIPM pancreáticos, muitas vezes, caracterizados pela produção de mucina profusa.

As neoplasias papilotubulares intra-ampulares foram relativamente raras no estudo de Ohike *et al.*³⁰, constituindo 33% dos tumores primários ampulares e 5,5% das duodenopancreatectomias/ampulectomias para tratamento de neoplasias. Apenas um terço dos casos de carcinoma invasivo na ampola foi associado com um componente NPIA. Esse percentual é superior ao do pâncreas, nos quais NMPI têm sido implicadas em 10% a 22% dos carcinomas invasivos, ou na vesícula biliar, onde foi encontrado taxa de 10% dos cânceres invasivos¹⁴.

A média de idade, 64 anos no momento do diagnóstico, é semelhante à de pacientes com outros cânceres da região periampular, como em carcinomas convencionais da região ampular, que ocorrem predominantemente no sexo masculino¹³ e o tamanho médio do tumor também é semelhante ao dos carcinomas ressecados em pancreatoduodenectomias²⁸⁻³¹.

A maioria das NPIA, por definição, macroscopicamente, tem um crescimento exofítico pequeno na superfície duodenal da papila de Vater e, por vezes, formam uma protuberância no lúmen da mucosa do duodeno devido ao processo subjacente proliferativo, que preenche o lúmen intra-ampular. O orifício duodenal da ampola é geralmente amplo, irregular e, ocasionalmente, ulcerado. Em cortes histológicos da ampola, neoplasias papilotubulares intra-ampulares são caracterizadas por serem lesões polipoides exofíticas (Figura 1C) que preenchem a cavidade ampular ou a porção terminal intra-ampular, tanto do colédoco como do ducto pancreático¹³.

Do ponto de vista microscópico, há um grau variável de configuração mista, papilar e tubular. Mais da metade dos casos apresenta uma mistura substancial destes dois padrões de crescimento. A frequência do padrão misto pode ser parcialmente atribuível à complexidade da mucosa ampular, que contém numerosas glândulas afluentes, conferem uma arquitetura tubular para o processo, quando envolvido pela disseminação pagetoide de células NPIA. O significado dos padrões de crescimento necessita de uma análise mais aprofundada, porque a incidência e a quantidade de displasia de alto grau tende a ser maior nos casos que tem configuração papilar. Embora isto não tenha correlação, com qualquer incidência de invasão ou prognóstico^{28,30}.

As neoplasias papilotubulares intra-ampulares exibem um espectro de transformação neoplásica (displasia)¹⁰. Mais de 80% dos casos apresenta uma mistura de baixo e alto grau de focos displásicos dentro da mesma lesão. A incidência global de displasia de alto grau é alta, estando ausente em apenas numa pequena minoria (6% dos casos). A existência e a quantidade de displasia de alto grau talvez sejam maiores no carcinoma invasivo, além de um comportamento mais agressivo. No entanto, esta associação não atingiu significância estatística no estudo de Ohike *et al.*³⁰. A alta incidência de displasia de alto grau é intrigante, especialmente, considerando-se que estas lesões são detectadas em fase relativamente inicial. Isto sugere que, uma vez iniciada a transformação neoplásica no epitélio da ampola, ela pode progredir rapidamente. Isto pode ser atribuído a algum fator de vulnerabilidade inerente desta mucosa ou à sua exposição as secreções pancreáticas, biliares e duodenais.

Tal como os seus homólogos no pâncreas e no trato biliar, as neoplasias papilotubulares intra-ampulares exibem um espectro de linhagens de células que recapitulam as encontradas em diferentes compartimentos do trato gastrointestinal. Uma mistura destas linhagens celulares coexiste em cerca de metade dos casos, o que pode ser atribuído à natureza de localização em zona de transição da ampola. Esta alta incidência de linhagem mista também distingue NPIA dos adenomas convencionais do tipo intestinal que ocorrem na superfície da papila duodenal de Vater, que são, uniformemente, do tipo intestinal e apre-

sentam, frequentemente, diferentes eventos moleculares^{13,30}.

Neoplasias da vesícula biliar (NCIP)

As lesões da vesícula biliar foram incluídas por Adsay *et al.*, que definiram parâmetros e propuseram a denominação de neoplasia colecística intraepitelial papilífera (NCIP) com uniformização análoga à do pâncreas¹⁴. Estes autores selecionaram casos em um banco de dados, tendo como base os seguintes descritores: pólipo da vesícula biliar, adenoma, neoplasia, papilífero. Além disso, adicionaram 606 casos de carcinoma invasivo, incluindo carcinoma inicial, que foram analisados para determinar a frequência das lesões. Foram selecionados para NCIP os casos que apresentavam lesões intramucosas exofíticas (papilífera ou polipoide) na vesícula biliar (Figura 1D), com medida e" a 1cm e compostas por células neoplásicas pré-invasivas (displásicas), formando uma lesão compacta distinta da mucosa adjacente. A utilização do critério, e" 1cm, baseou-se no fato de este ser, amplamente, empregado para a indicação de colecistectomia em pacientes com lesões polipoides na vesícula biliar, detectados em estudos por imagem⁴². Existem estudos relatando que as lesões menores que 1cm, raramente, causam dano ao paciente e não devem ser removidas, a menos que causem sintomas^{42,43}.

No estudo de Adsay *et al.* o carcinoma invasivo foi encontrado em NCIP¹⁴. A neoplasia intra-ampular papilotubular foi identificada em 6,4% dos casos de câncer da vesícula biliar e a maioria deles (87%) foram adenocarcinoma do tipo pancreatobiliar. Nos casos em que estiveram associados ao carcinoma invasivo, foram caracterizados pela predominância de modelo de crescimento papilotubular (85%), linhagem celular base do tipo biliar (69%) e displasia de alto grau extensa (71%) no componente não invasivo.

Pacientes com carcinoma não invasivo tiveram sobrevida em um, três e cinco anos de 90%, 90% e 78% e de 69%, 60% e 60%, respectivamente, quando associado à doença invasiva. Mesmo os pacientes com NCIP (doença invasiva) parecem ter tido melhor prognóstico, cuja média de sobrevida foi igual a 35 meses¹⁴ e de nove meses em pacientes com adenocarcinoma da vesícula biliar^{44,45}. Entretanto, no trabalho de Adsay *et al.* não se fez referência ao tipo de tratamento cirúrgico ou quimioterápico utilizados¹⁴, o que poderia ser um fator de confusão em relação ao prognóstico, que foi atribuído somente a fatores histomorfológicos, sobretudo, por se tratar de estudo multicêntrico, o que poderia envolver condutas diferentes em relação à abordagem cirúrgica e quimioterápica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melhor compreensão das lesões papilíferas mucinosas do trato biliar é de fundamental importância. A

evolução adenoma-carcinoma é uma característica importante na adoção de medidas profiláticas por meio de ressecções. O tipo histológico e comportamento

biomolecular destas lesões são relevantes na evolução pós-operatória das afecções que, em geral, apresentam melhor prognóstico.

A B S T R A C T

The authors conducted a revisional study of intraepithelial papillary lesions of the bile ducts, characterized by being a kind of rare, intraductal growing cholangiocarcinoma. Articles published in the last 10 years were reviewed. The authors considered that the adenoma-carcinoma development is an important feature to warrant prophylactic measures through excisions. The histological type and biomolecular behavior may have relevance in the postoperative course of such lesions, which have a better prognosis when compared with other histological types.

Key words: Neoplasms. Mucins. Bile duct. Ampulla of Vater. Gallbladder.

REFERÊNCIAS

- Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, Nakamura K, Sasajima J, Minoguchi M, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut* 2008;57(3):339-43.
- Ardengh JC, Goldman SM, Lima-Filho ER. Papel atual dos métodos de imagem no diagnóstico das neoplasias císticas e sólidas do pâncreas. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(2):133-8.
- 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):1333-43.
- Yamashita Y, Fukuzawa K, Taketomi A, Aishima S, Yoshizumi T, Uchiyama H, et al. Mucin-hypersecreting bile duct neoplasm characterized by clinicopathological resemblance to intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *World J Surg Oncol.* 2007;5:98.
- Nakanuma Y. A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int.* 2010;60(6):419-29.
- Rocha FG, Lee H, Katabi N, DeMatteo RP, Fong Y, D'Angelica MI, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? *Hepatology.* 2012;56(4):1352-60.
- Kloek JJ, van der Gaag NA, Erdogan D, Rauwens EA, Busch OR, Gouma DJ, et al. A comparative study of intraductal papillary neoplasia of the biliary tract and pancreas. *Hum Pathol.* 2011;42(6):824-32.
- Simo KA, Mckillop IH, Ahrens WA, Martinie JB, Iannitti DA, Sindram D. Invasive biliary mucinous cystic neoplasm: a review. *HPB.* 2012;14(11):725-40.
- Barton JG, Barrett DA, Maricevich MA, Schnelldorfer T, Wood CM, Smyrk TC, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the biliary tract: a real disease? *HPB.* 2009;11(8):684-91.
- Zen Y, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Konishi F, Masuda S, et al. Biliary cystic tumors with bile duct communication: a cystic variant of intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Mod Pathol.* 2006;19(9):1243-54.
- Yaman B, Nart D, Yilmaz F, Coker A, Zeytinlu M, Kilic M. Biliary intraductal papillary mucinous neoplasia: three case reports. *Virchows Arch.* 2009;454(5):589-94.
- Nahime CB, Lima Junior JA, Farah JFM, Bonadiman A, Herman P, Nacif MS. Qual o seu diagnóstico? *Radiol Bras.* 2011;44(3):IX-XI.
- Ohike N, Kim GE, Tajiri T, Krasinskas A, Basturk O, Coban I, et al. Intra-ampullary papillary-tubular neoplasm (IAPN): characterization of tumoral intraepithelial neoplasia occurring within the ampulla: A clinicopathologic analysis of 82 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(12):1731-48.
- Adsay V, Jang KT, Roa JC, Dursun N, Ohike N, Bagci P, et al. Intracholecystic papillary-tubular neoplasms (ICPN) of the gallbladder (neoplastic polyps, adenomas, and papillary neoplasms that are ≤ 1.0 cm): clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 123 cases. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(9):1279-301.
- Resende V, Roda R, Pedrosa MS. Gallbladder papillary neoplasia associated with intrahepatic carcinoma and pancreaticobiliary malformation. *Gastroenterol Res.* 2012;5(6):245-8.
- Jiang L, Yan LN, Jiang LS, Li FY, Ye H, Li N, et al. Biliary papillomatosis: analysis of 18 cases. *Chin Med J.* 2008;121(24):2610-2.
- Kosemehmetoglu K, Akpınar E, Sokmensuer C, Hamaloglu E. Papillary carcinoma with diffuse papillomatosis of gallbladder and cystic duct. *Ann Diagn Pathol.* 2011;15(2):140-4.
- Kliment M, Urban O, Straka M, Kudelka L, Fojtik P, Falt P. Papillomatosis of the extrahepatic bile ducts and gallbladder diagnosed by endoscopic ultrasound (EUS) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy.* 2011;43 Suppl 2 UCTN:E321-2.
- Chung JW, Kim MH, Choi EK, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Mucin-hypersecreting papillomatosis of the gallbladder. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(3):435-6.
- Albores-Saavedra J, Murakata L, Krueger JE, Henson DE. Noninvasive and minimally invasive papillary carcinomas of the extrahepatic bile ducts. *Cancer.* 2000;89(3):508-15.
- Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al. International consensus guideline 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol.* 2012;12(3):183-97.
- Yamaguchi H, Shimizu M, Ban S, Koyama I, Hatori T, Fujita I, et al. Intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas distinct from pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(8):1164-72.
- Albores-Saavedra J, Chablé-Montero F, González-Romo MA, Ramírez Jaramillo M, Henson DE. Adenomas of the gallbladder. Morphologic features, expression of gastric and intestinal mucins, and incidence of high-grade dysplasia/carcinoma in situ and invasive carcinoma. *Hum Pathol.* 2012;43(9):1506-13.
- Tsuchida A, Itoi T, Aoki T, Koyanagi Y. Carcinogenic process in gallbladder mucosa with pancreaticobiliary maljunction (review). *Oncol Rep.* 2003;10(6):1693-9.
- Okada T, Sasaki F, Honda S, Matsuno Y, Kubota K, Todo S. Hyperplastic polyp of the gallbladder associated with pancreaticobiliary maljunction in a 9-year-old girl. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(11):999-1002.
- Kasuya K, Nagakawa Y, Matsudo T, Ozawa T, Tsuchida A, Aoki T, et al. p53 gene mutation and p53 protein overexpression in a patient with simultaneous double cancer of the gallbladder and bile duct associated with pancreaticobiliary maljunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(3):376-81.

27. Adsay NV. Neoplastic precursors of the gallbladder and extrahepatic biliary system. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36(4):889- 900, vii.
 28. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol.* 2009;100(7):598-605.
 29. Sommerville CA, Limongelli P, Pai M, Ahmad R, Stamp G, Habib NA, et al. Survival analysis after pancreatic resection for ampullary and pancreatic head carcinoma: an analysis of clinicopathological factors. *J Surg Oncol.* 2009;100(8):651-6.
 30. Ohike N, Coban I, Kim GE, Basturk O, Tajiri T, Krasinskas A, et al. Tumor budding as a strong prognostic indicator in invasive ampullary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(10):1417-24. Erratum in: *Am J Surg Pathol.* 2010;34(12):1892.
 31. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: The ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA.* 2012;308(2):147-56. Erratum in: *JAMA.* 2012;308(18):1861.
 32. Takanami K, Yamada T, Tsuda M, Takase K, Ishida K, Nakamura Y, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile ducts: multimodality assessment with pathologic correlation. *Abdom Imaging.* 2011;36(4):447-56.
 33. Ohtsuka M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Kato A, Yoshitomi 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(4):512-21.
 34. Patel T. Cholangiocarcinoma—controversies and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(4):189-200.
 35. Mall AS, Tyler MG, Ho SB, Krige JE, Kahn D, Spearman W, et al. The expression of MUC mucin in cholangiocarcinoma. *Pathol Res Pract.* 2010;206(12):805-9.
 36. Tsuchida K, Yamagata M, Saifuku Y, Ichikawa D, Kanke K, Murohisa T, et al. Successful endoscopic procedures for intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a case report. *World J Gastroenterol.* 2010;16(7):909-13.
 37. Sohn WJ, Jo S. A huge intraductal papillary mucinous carcinoma of the bile duct treated by right trisectionectomy with caudate lobectomy. *World J Surg Oncol.* 2009;7:93.
 38. Schneider AR, Seifert H, Trojan J, Stein J, Hoepffner NM. Frequency of colorectal polyps in patients with sporadic adenomas or adenocarcinomas of the papilla of vater—an age-matched, controlled study. *Z Gastroenterol.* 2005;43(10):1123-7.
 39. Hartenfels IM, Dukat A, Burg J, Hansen M, Jung M. Adenomas of Vater's ampulla and of the duodenum. Presentation of diagnosis and therapy by endoscopic interventional and surgical methods. *Chirurg.* 2002;73(3):235-40.
 40. Bal A, Joshi K, Vaiphei K, Wig JD. Primary duodenal neoplasms: a retrospective clinico-pathological analysis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(7):1108-11.
 41. Cavallini M, Cavaniglia D, Felicioni F, Vitale V, Pilozi E, Ziparo V. Large periampullary villous tumor of the duodenum. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(5):526-8.
 42. Myers RP, Shaffer EA, Beck P. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. *Can J Gastroenterol.* 2002;16(3):187-94.
 43. Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg.* 2008;196(2):252-64.
 44. Shirai Y, Wakai T, Sakata J, Hatakeyama K. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: rational extent, technical details, and patient outcomes. *World J Gastroenterol.* 2012;18(22):2775-83.
 45. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver.* 2012;6(2):172-87.
- Recebido em 15/10/2013
 Aceito para publicação em 20/01/2014
 Conflito de interesse: nenhum.
 Fonte de financiamento: nenhuma.
- Endereço para correspondência:**
 Vivian Resende
 E-mail: vivianresende.ufmg@gmail.com