

# Métastase vésiculaire d'un carcinome mammaire : une nouvelle observation

## *Gallbladder metastasis from breast carcinoma : a new case report*

**B. Essola<sup>1</sup>, P. Malvaux<sup>1</sup>, J. Landenne<sup>1</sup>, S. Kargar<sup>2</sup>, C. Dopchie<sup>2</sup>,  
F. Waigain<sup>3</sup>, W. Bou Sleiman<sup>4</sup> et P. Hauters<sup>1</sup>**

Services <sup>1</sup>de Chirurgie Digestive, <sup>2</sup>d'Oncologie, <sup>3</sup>d'Anatomopathologie et <sup>4</sup>de Radiologie, Centre Hospitalier de Wallonie Picarde, Site Notre-Dame, Tournai

### RESUME

*Le carcinome mammaire métastase préférentiellement dans les ganglions axillaires, les os, les poumons, le foie et les tissus mous. La dissémination gastro-intestinale et biliaire est très rare. Nous rapportons le cas d'une patiente de 63 ans ayant présenté un tableau clinique de cholécystite aiguë et qui a bénéficié d'une cholécystectomie par laparoscopie en urgence. La vésicule biliaire présentait un nodule au niveau de l'infundibulum responsable d'un hydrops vésiculaire et qui faisait suspecter macroscopiquement un cholangiocarcinome. L'examen histologique de la vésicule a objectivé une métastase d'un carcinome lobulaire du sein avec des récepteurs hormonaux positifs et sans surexpression de l'oncogène Neu. L'immunohistochimie a montré un marquage positif pour la cytokeratine7 en faveur d'une lésion d'origine mammaire. L'E-cadhérine négative cadrait avec un carcinome lobulaire et le CA 19,9 négatif excluait un cholangiocarcinome. La patiente avait bénéficié 15 années auparavant d'une mastectomie droite avec curage axillaire suivie d'une chimiothérapie et radiothérapie pour un carcinome mammaire étiqueté de type canalaire stade SBR III, pT3N1 M0, pourvu de récepteurs hormonaux avec absence d'oncogène Neu. La relecture de la lame de mastectomie conclut qu'il s'agissait d'un carcinome lobulaire plutôt que d'un canalaire confirmant ainsi une métastase vésiculaire 15 ans après la mastectomie. La patiente ne présentait pas de récurrence locale ni de lésion controlatérale à la résonance magnétique. La scintigraphie osseuse a montré des métastases au niveau du crâne, de l'omoplate, du grill costal droit, de la colonne dorsolombaire et du bassin confirmées par résonance magnétique. Un traitement par exemestane et acide zolédronique a été instauré. Le bilan à 6 mois montre une régression des lésions osseuses et l'absence de nouvelles localisations parenchymateuses.*

*Rev Med Brux 2012 ; 33 : 171-5*

### ABSTRACT

*The breast carcinoma metastases preferentially in the axillary lymph nodes, bones, lungs, liver and soft tissues. Gastrointestinal or bladder dissemination is very rare. We report the case of a 63-year-old female with a clinical presentation of acute cholecystitis, who underwent laparoscopic cholecystectomy in emergency. The gallbladder showed a nodule at the infundibulum, which was responsible for the gallbladder hydrops with macroscopic features of a cholangiocarcinoma. Histological examination disclosed a metastasis from a lobular breast carcinoma with positive hormone receptors, but no overexpression of the Neu oncogene. Immunohistochemistry showed positive staining for cytokeratin7 suggesting a lesion of breast origin. The absence of E-cadherin was consistent with lobular carcinoma while negative CA 19.9 excluded cholangiocarcinoma. The patient had received 15 years previously a right mastectomy with axillary dissection followed by chemotherapy and radiotherapy for breast carcinoma of ductal type labeled SBR stage III, pT3N1 M0, showing hormone receptors but absent Neu oncogene. Proofreading of the mastectomy histological slide concluded that it was a lobular rather than a ductal type carcinoma, confirming the finding of a gallbladder metastasis 15 years after the mastectomy. The patient showed no local recurrence or contralateral lesions on magnetic resonance imaging (MRI). The bone scan showed metastases in the skull, scapula, right rib cage, thoracolumbar spine and pelvis, also confirmed by MRI. A treatment with exemestane and zoledronic acid was introduced. The follow-up at 6 months showed regression of the bone lesions and absence of parenchymal new locations.*

*Rev Med Brux 2012 ; 33 : 171-5*

*Key words : breast carcinoma, gallbladder metastasis, lobular breast carcinoma*

## INTRODUCTION

Les localisations métastatiques d'un cancer du sein sont préférentiellement osseuses, pulmonaires et hépatiques<sup>1,2</sup>. D'autres sites de dissémination peu fréquents ont été décrits tels que le système nerveux central, les organes endocrines, le péricarde, la cavité abdominale et les yeux<sup>1</sup>. Les métastases vésiculaires d'un carcinome mammaire sont très rares, le mélanome étant le plus à l'origine des métastases vésiculaires<sup>3</sup>. Le carcinome mammaire donne des métastases vésiculaires chez 4-7 % de patients<sup>4</sup>.

## OBSERVATION

Patiente de 63 ans avec antécédent familial de cancer du sein chez la mère et souffrant par ailleurs de diabète non insulino-dépendant, d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie. Elle a bénéficié en juin 1995 d'une mastectomie avec curage axillaire pour un carcinome mammaire étiqueté canalaire du sein droit au stade SBR III et classé pT3N1 M0. Elle a reçu en adjuvant 6 cures de chimiothérapie (epirubicine + cyclophosphamide) suivie d'une radiothérapie (46 Gy en 5 semaines) sur la paroi et les aires ganglionnaires, puis une hormonothérapie (tamoxifène 20 mg/j pendant 5 ans).

Au cours du follow-up classique, une augmentation du CA 15,3 a été notée en juin 2009 alors que la patiente était asymptomatique. Un régime pour stéatose hépatique a été imposé et une régression du marqueur a été observée. La patiente restant asymptomatique et réticente aux examens complémentaires, un bilan complet n'a pas été effectué. L'échographie abdominale était néanmoins négative. La patiente est restée asymptomatique et en bon état général jusqu'en août 2010 où elle s'est présentée en urgence pour douleur abdominale avec un tableau clinique en faveur d'une cholécystite aiguë. La biologie est inflammatoire (GB : 16.110/mm<sup>3</sup> ; polynucléophile : 89,5 % ; CRP : 0,2 mg/ml), les tests hépatiques ne sont pas perturbés, aucune autre anomalie biologique significative n'est observée. L'échographie révèle un hydrops vésiculaire avec un discret épaissement de la paroi, compatible avec une lithiase vésiculaire enclavée dans l'infundibulum. La tomodensitométrie abdominale montre un aspect infiltré de la graisse périvésiculaire ainsi qu'un aspect hyperdense d'une structure nodulaire mal délimitée considérée comme une lithiase vu l'absence d'une phase non injectée (figure 1).

L'exploration chirurgicale confirme l'existence d'un hydrops vésiculaire associé à un début de cholécystite. Une cholécystectomie laparoscopique conventionnelle avec cholangiographie peropératoire est réalisée. L'examen macroscopique de la pièce opératoire montre une vésicule biliaire gangrénée, alithiasique mais avec présence d'un nodule au niveau de l'infundibulum pour lequel une suspicion de cholangiocarcinome est évoquée dans un premier temps.

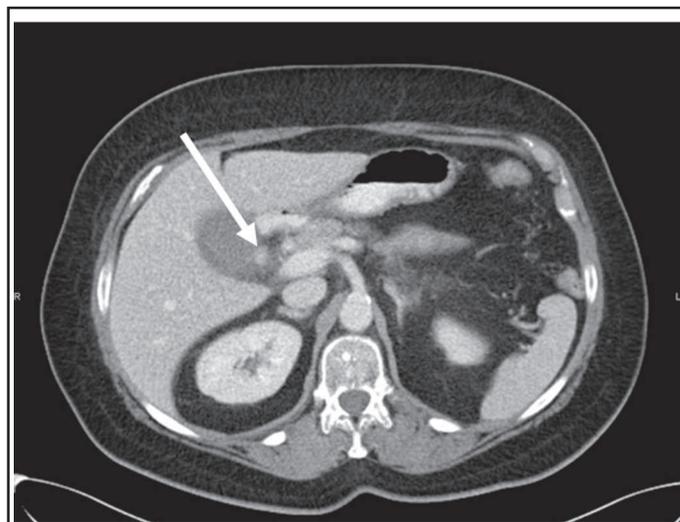
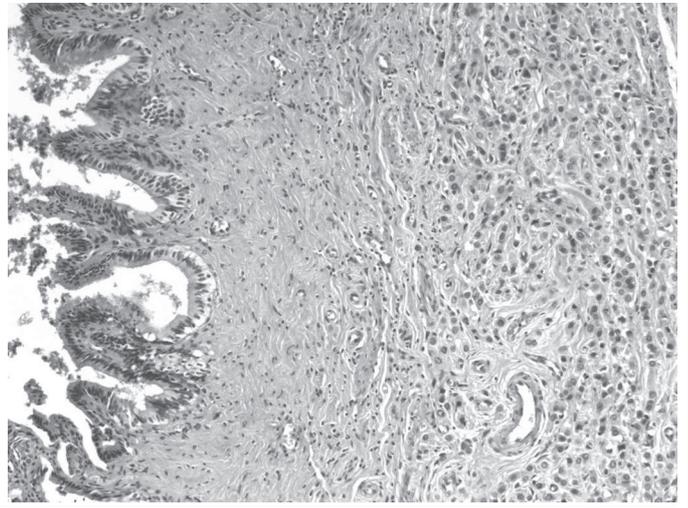
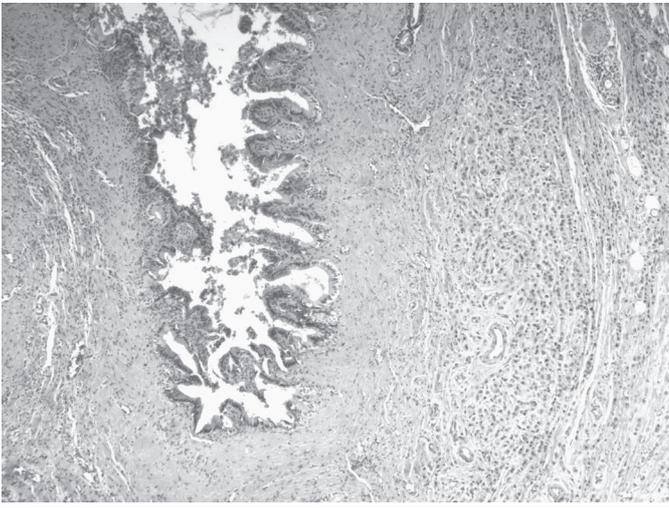


Figure 1 : Tomodensitométrie abdominale montrant la lésion nodulaire assimilée à une lithiase.

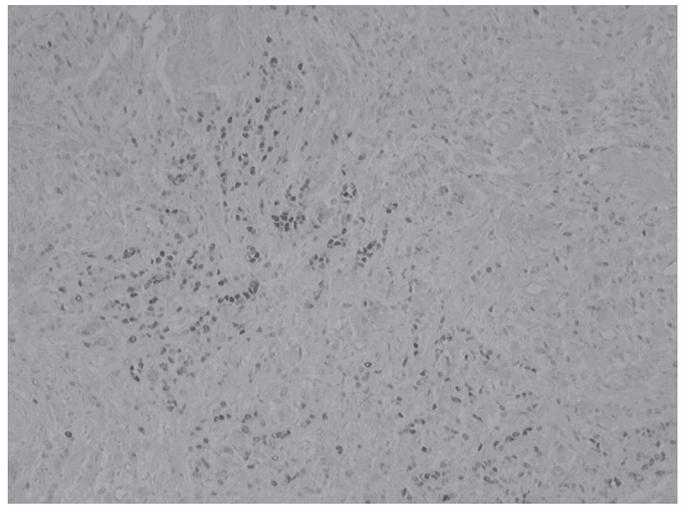
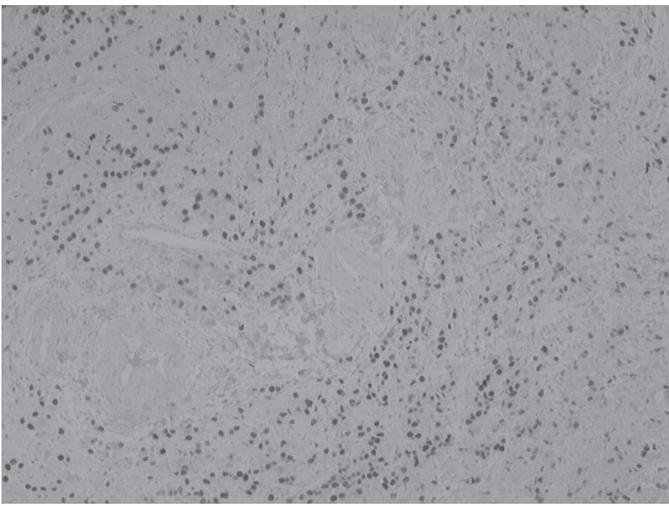
L'examen microscopique montre une prolifération de cellules épithéliales manifestement néoplasiques de petite taille, disposées en file indienne, responsables d'un état inflammatoire et nécrotique du corps et du fond vésiculaire qui ne présentent pas, à cet endroit, d'envahissement néoplasique (figure 2). En immunohistochimie, tenant compte des antécédents personnels de la patiente, une origine mammaire était bien évidemment la première hypothèse. Les cellules néoplasiques présentent un marquage nucléaire intense pour les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (figure 3) sans marquage pour l'oncogène Neu avec également un phénotype positif pour la CK 7, ce qui est en faveur d'une origine mammaire. L'absence de marquage pour l'E-cadhérine cadre tout à fait bien avec la notion de carcinome lobulaire connu par ailleurs (figure 4). Un marquage pour le CA 19,9 a été réalisé afin d'exclure un cholangiocarcinome considéré comme diagnostic différentiel. Ce marquage est négatif.

Etant donné que le protocole de la pièce de mastectomie parlait d'un carcinome canalaire infiltrant, vu l'absence de signe de récurrence locale et l'absence de lésion controlatérale à l'examen clinique, les lames de la pièce initiale de mastectomie ont été relues. L'image histologique observée est identique à celle de la métastase vésiculaire avec la présence d'une infiltration en file indienne caractéristique des carcinomes lobulaires (figure 5). L'examen histologique de la vésicule va conclure qu'il s'agit d'une métastase d'un carcinome lobulaire du sein avec présence de récepteurs hormonaux.

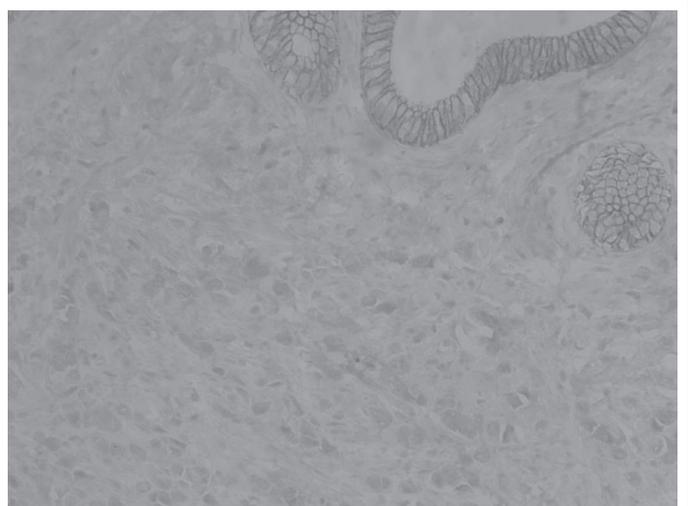
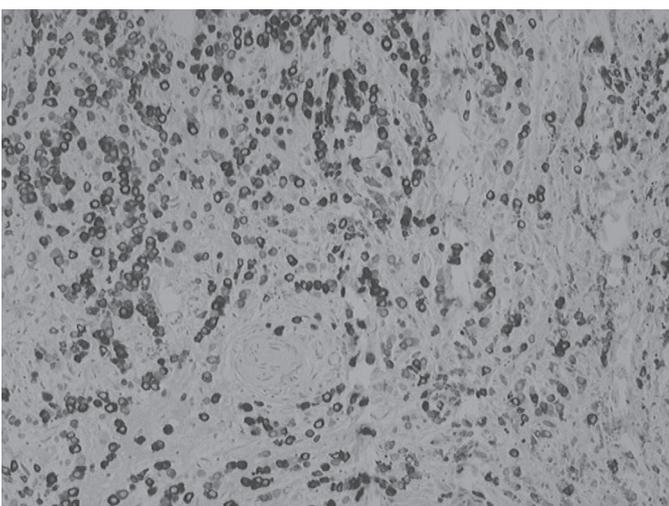
Un bilan sénologique a par la suite été réalisé, comprenant une résonance magnétique thoraco-abdominale et une scintigraphie osseuse. La résonance thoraco-abdominale n'a pas montré de récurrence locale ni d'autres localisations tumorales. La scintigraphie a, par contre, révélé des métastases osseuses au niveau du crâne, de l'omoplate et du grill costal droits, du rachis dorsolombaire et du bassin. Ces lésions osseuses ont été confirmées par résonance



**Figure 2 : Microscopie vésicule biliaire : a) 50 x ; b) 100 x. Prolifération de cellules épithéliales néoplasiques de petite taille disposées en file indienne.**



**Figure 3 : Immunomarquage : Marquage nucléaire intense des cellules néoplasiques pour les récepteurs hormonaux : a) récepteurs œstrogènes (ER) ; b) récepteurs progestérone (PR).**



**Figure 4 : Immunomarquage : a) Marquage positif pour la cytokératine7 ; b) Absence de marquage pour l'E-cadhérine contrairement aux cellules épithéliales avoisinantes.**

magnétique. Une hormonothérapie par exemestane et acide zolédronique a été instaurée vu la persistance de l'hormonosensibilité et l'évolution lente de la

maladie. Le bilan à 6 mois montre une régression des lésions osseuses et l'absence de nouvelles lésions parenchymateuses.

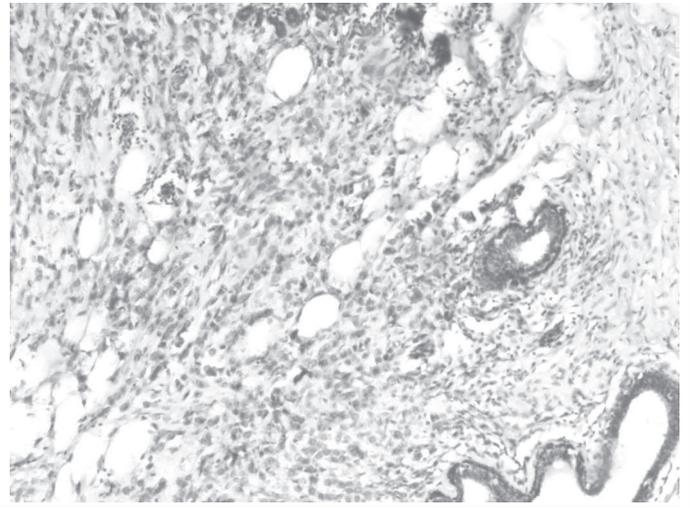
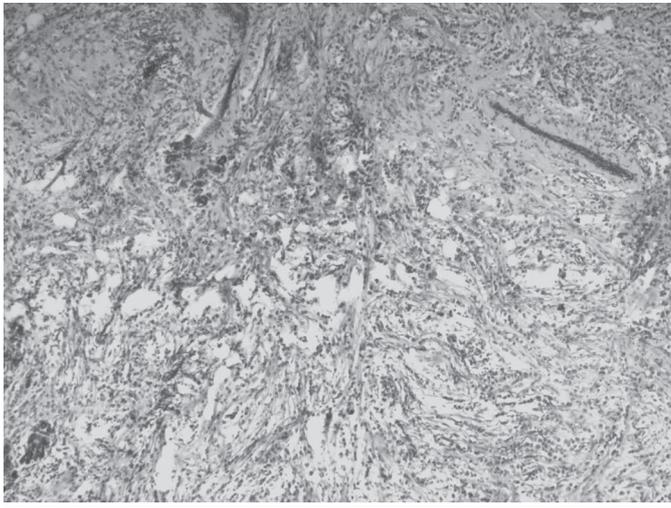


Figure 5 : Pièce de mastectomie a) 50 x ; b) 100 x. Infiltration en file indienne caractéristique des carcinomes lobulaires.

## DISCUSSION

L'apparition des métastases au niveau de la vésicule biliaire est rare. Les premiers cas décrits concernent des autopsies de patientes décédées pour cancer avec 5,8 % de cas<sup>3,6</sup>. La vésicule biliaire serait envahie soit par voie hématogène, soit par invasion directe par le hile hépatique<sup>7,8</sup>.

Les diagnostics différentiels possibles sont le carcinome vésiculaire primitif et le cholangiocarcinome (caractérisé par une infiltration pariétale prépondérante au niveau de la muqueuse vésiculaire) dont les pronostics et la prise en charge sont tout à fait différents de la lésion métastatique. De par le profil immunohistochimique, l'aspect histologique, le mode d'infiltration pariétale, l'absence de marquage au CA 19,9 a permis d'exclure un cholangiocarcinome. Par ailleurs, la présence des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, avec un phénotype positif pour la CK7 et l'absence de marquage pour l'oncogène Neu cadrait avec une origine mammaire. L'absence de marquage pour l'E-cadhérine était bien en faveur d'un carcinome lobulaire.

Par rapport au type histologique du carcinome mammaire, le lobulaire est plus mis en cause dans la dissémination. Outre les organes gynécologiques, il atteint le péritoine, le tractus gastro-intestinal y compris la vésicule biliaire<sup>9-11</sup>. Si certaines formes cliniques se présentent comme une cholécystite aiguë banale<sup>11-14</sup>, d'autres présentations ont été décrites avec un tableau clinique fulgurant de péritonite biliaire ou d'angiocholite<sup>15,16</sup>. Une cholécystite aiguë ne peut être négligée chez une patiente ayant présenté un carcinome mammaire. En cas de coliques hépatiques chez ce type de patiente avec images échographiques compatibles avec une lithiase ou peu explicites, il serait judicieux de toujours craindre une métastase vésiculaire.

Dans la littérature, il a été décrit des métastases vésiculaires d'un carcinome mammaire apparues entre

1 mois et 10 ans après le contrôle de la tumeur primitive<sup>17,18</sup>. Nous décrivons ici la première observation avec un délai plus long soit 15 ans d'intervalle libre et dont la localisation secondaire tardive n'est pas exclusivement vésiculaire mais aussi osseuse, cette dernière étant le site de prédilection connu des métastases du carcinome mammaire.

Le traitement reste la chirurgie couplée à une hormonothérapie en cas de présence de récepteurs hormonaux et l'adjonction de l'acide zolédronique si présence concomitante de métastases osseuses. Nous n'avons trouvé aucune recommandation spécifique dans la littérature concernant la prise en charge thérapeutique.

## CONCLUSION

Le carcinome mammaire peut métastaser dans la vésicule biliaire. Cette situation est peu fréquente et peut faire suspecter un cholangiocarcinome ou un carcinome de la vésicule. Le diagnostic de certitude se fait par immunohistochimie. Une cholécystite aiguë ou une angiocholite chez une patiente ayant présenté un carcinome mammaire avec ou sans rémission complète doit susciter une attention particulière pour une prise en charge rapide surtout en cas de carcinome lobulaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Beaver BL, Dennig DA, Minton JP : Metastatic breast carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 1986 ; 31 : 240-2
2. Scopa CD, Aletra C, Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B : Metastases of breast carcinoma to the uterus. Report of two cases, one harbouring a primary endometrioid carcinoma, with review of literature. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 543-7
3. Langley RGB, Bailey EM, Sober AJ : Acute cholecystitis from metastatic melanoma. *Br J Dermatol* 1997 ; 136 : 279-82
4. Yeu-Tsu MLN : Breast carcinoma : Pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol* 1983 ; 23 : 175-80
5. Abrahams HL, Spiro R, Goldstein N : Metastases in carcinoma, analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950 ; 3 : 74-85

6. Stephano C, Giorgio B, Fabricizio R, Chiara M, Franco U : Melanoma metastatic to the gallbladder and small bowel : report of a case and review of the literature. *Melanoma Research* 2004 ; 14 : 427-30
7. Terasaki S, Nakanuma Y, Terada T, Unoura M : Metastasis of hepatocellular carcinoma to the gallbladder presenting massive intraluminal growth : report of an autopsy case. *J Clin Gastroenterol* 1990 ; 12 : 714-5
8. Imamura M, Miyashi E, Miyagawa K, Matsuno S, Sato T : Malignant insulinoma with metastasis to gallbladder and bone, accompanied by past history of peptic ulcer and hyperthyroidism. *Dig Dic Sci* 1987 ; 32 : 1319-24
9. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Medioni J *et al.* : Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 336-41
10. Borst MJ, Ingold JA : Metastatic patters of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993 ; 114 : 637-41 ; discussion : 641-2
11. Flora Z, Theodoros NS, Dimitra K *et al.* : Synchronous breast carcinoma followed by a metastasis to the gallbladder : a case report. *World J Surg Oncol* 2007 ; 5 : 101
12. Crawford DL, Yeh IT, Moore JT : Metastatic breast carcinoma presenting as cholecystitis. *Am Surg* 1996 ; 62 : 745-7
13. Boari B, Pansini G, Pedriali M, Cavazzani L, Manferdini R : Acute cholecystitis as a presentation of metastatic breast carcinoma of the gallbladder : a case report. *J Am Geriatr Soc* 2005 ; 53 : 2041-3
14. Manouras A, Lagoudianakis EE, Genetzakis M, Pararas N, Papadima A, Kekis PB : Metastatic breast carcinoma initially presenting as acute cholecystitis : a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008 ; 29 : 179-81
15. Shah RJ, Koehler A, Long JD : Bile peritonitis secondary to breast cancer metastatic to the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 1379-81
16. Rabin MS, Richter IA : Metastatic breast carcinoma presenting as obstructive jaundice. *S Afr Med J* 1979 ; 55 : 388-90
17. Dinesh CD, Komal B, Keechelat P, Jai BS, Ashok KV, Digant H : Breast carcinoma with metastasis to the gallbladder : an unusual case report with a short review of literature. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006 ; 5 : 305-7
18. Eduardo M, Daniel Q, Geraldine C, Cesar SM, Mariano B, Jose H : Gallbladder metastases from ductal papillary carcinoma of the breast. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006 ; 13 : 591-3

**Correspondance et tirés à part :**

B. ESSOLA  
 Centre Hospitalier de Wallonie Picarde, Site Notre-Dame  
 Service de Chirurgie Digestive  
 Avenue Delmée 9  
 7500 Tournai  
 E-mail : [essolab@yahoo.fr](mailto:essolab@yahoo.fr)

Travail reçu le 21 août 2011 ; accepté dans sa version définitive le 24 février 2012.