



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL TACUBA
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**ADENOCARCINOMA DE VESICULA BILIAR COMO HALLAZGO
HISTOPATOLOGICO POSTERIOR A COLECISTECTOMIA POR APARENTE
PATOLOGIA BENIGNA: FRECUENCIA Y CARACTERISTICAS EN UN HOSPITAL
GENERAL DE SEGUNDO NIVEL**

**T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL**

**P R E S E N T A
DR. JESUS FALFAN MORENO**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. CARLOS MANUEL ORTIZ MENDOZA**

MEXICO, D.F.

AGOSTO DE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE
TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

TITULO DE LA INVESTIGACION

Adenocarcinoma de vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a colecistectomía por aparente patología benigna: frecuencia y características en un Hospital General de segundo nivel.

AUTOR

Dr. Jesús Falfán Moreno
Cirugía General

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Carlos Manuel Ortiz Mendoza
Cirujano Oncólogo

ASESOR

Dr. Nicolás Noriega Ramos
Patólogo

DR. ANTONIO LIHO NECOECHEA

JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL

TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN CIRUGIA GENERAL

ISSSTE-UNAM

DR. JUAN CARLOS GARCIA HERNANDEZ

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE POSGRADO EN CIRUGIA GENERAL

ISSSTE-UNAM

DR. LUIS ANTONIO DIAZ GERARD

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

HOSPITAL GENERAL TACUBA ISSSTE

DEDICATORIA

SIN USTEDES NO SERIA POSIBLE

ROSALIA MORENO MARTINEZ

POR SER SIEMPRE INCONDICIONAL EN CADA MOMENTO DE MI VIDA. HE VISTO TODO CUANTO HAS HECHO POR MI Y SIGUES HACIENDO... ¿COMO SERIA POSIBLE NO AMARTE? , SOLO QUIERO DECIRTE ¡GRACIAS!

CLAUDIO FALFAN FLORES

CUANDO ME EQUIVOCO ME AYUDAS, CUANDO DUDO ME ACONSEJAS Y SIEMPRE QUE TE LLAMO ESTAS A MI LADO. POR HABERME EDUCADO ASI, TODO LO QUE SOY TE LO DEBO A TI. GRACIAS PAPA.

LILIANA YRIGOYEN CARRANZA

TUS ALEGRIAS, TUS TRIUNFOS Y TUS EXITOS NO SON MIOS PERO DISFRUTO CUANDO TE VEO FELIZ... LE AGRADEZCO A DIOS QUE ME HAYA DADO LA OPORTUNIDAD DE CONOCERTE.

CLAUDIA FALFAN MORENO

NO JUZGO LAS DECISIONES QUE TOMAS EN LA VIDA, ME LIMITO A APOYARTE, A ESTIMULARTE Y A AYUDARTE SI ME LO PIDES.

INDICE

RESUMEN 6

ABSTRACT 7

INTRODUCCION 8

MATERIAL Y METODOS 10

RESULTADOS 11

DISCUSION 17

CONCLUSIONES 33

BIBLIOGRAFIA 34

RESUMEN

ANTECEDENTES

El cáncer de vesícula biliar es una afección rara de predominio en la edad avanzada. Es un tumor agresivo con mal pronóstico con tasa de supervivencia a cinco años de 5%. El objetivo del trabajo fue conocer la frecuencia y forma de presentación de los casos de adenocarcinoma de vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a colecistectomía por aparente patología benigna.

MATERIAL Y METODOS

De enero del 2005 a marzo del 2009 se hizo un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, se evaluaron los expedientes de pacientes que fueron sometidos a colecistectomía, abierta o laparoscópica, por aparente patología benigna y con reporte histopatológico final de adenocarcinoma de vesícula biliar. Se evaluaron: datos demográficos de los pacientes –sexo y edad-, la estirpe histológica, la etapa de enfermedad, el tratamiento quirúrgico instituido, y la supervivencia de los enfermos a 6 meses después de la intervención.

RESULTADOS

Se identificaron 7 casos con adenocarcinoma de vesícula biliar, de 1183 colecistectomías realizadas, con una distribución por sexo de predominio femenino 71.4% y 28.6% masculino, un promedio de edad de 56 años. La estirpe histológica más frecuente (85.7%) fue adenocarcinoma, de este fueron 57.1% moderadamente diferenciado. La etapa IIB fue la más común con el 71.6%. Un paciente en etapa IA continúa vivo y asintomático. En los 6 pacientes restantes la media de supervivencia posterior al tratamiento quirúrgico fue de 3 meses.

CONCLUSIONES

Nuestra población se comporta al igual que la reportada en la literatura en cuanto a distribución por sexo, edad de presentación, estirpe histológica y supervivencia.

PALABRAS CLAVE

Adenocarcinoma de vesícula biliar. Cáncer de vesícula biliar. Vesícula biliar.

SUMMARY

INTRODUCTION

Gallbladder cancer is a rare tumor, and it is most common in the advanced age. Is an aggressive neoplasm associated whit a bad prognosis. The total five year survival rate is near 5%. The aim of this work was to know the frequency and characteristics of gallbladder cancer cases as a histopathological find after cholecystectomy designed for benign pathology.

MATERIAL AND METHODS

A descriptive, retrospective and transversal research was done from January-2005 to March-2009 a. We evaluated all files of patients who underwent an open or laparoscopic cholecystectomy, designed for benign pathology, with a final histopathological report of gallbladder adenocarcinoma. The analysis included demographic data of patients – sex and age -, histological subtype, stage of disease, class of surgery used and patient 6-month survival after surgery.

RESULTS

Of 1183 cholecystectomies performed, we identified seven cases of gallbladder adenocarcinoma. The gender most frequently affected was female sex with 71.4% and males 28.6%. The patient average age was 56 years old. The histopathological subtype generally found was adenocarcinoma with 85.7%, and 57.1% were moderately differentiated. Stage IIB was the most frequent with 71.6%. One patient in stage IA continues alive and without symptoms. In the other six patients, the survival average was three months after treatment.

CONCLUSIONS

Our results are similar with literature reports on gallbladder cancer features like gender distribution, age at presentation, histological classification and survival.

KEYWORDS

Gallbladder. Gallbladder adenocarcinoma. Gallbladder cancer.

INTRODUCCION

La colelitiasis y la colecistitis crónica son más frecuentes en el sexo femenino¹ y estas entidades suelen asociarse a adenomas y adenocarcinomas de vesícula biliar. Las poblaciones con una alta incidencia de colelitiasis corren más riesgo para el desarrollo de neoplasias benignas y de carcinomas de vesícula biliar². Del 60 al 90% de los cánceres de vesícula biliar se asocia a litiasis vesicular. Es probable que las vesículas biliares que contienen cálculos o agentes infecciosos desarrollen cáncer a consecuencia de los traumatismos irritantes y de inflamación crónica. Además, los carcinógenos derivados de los ácidos biliares también podrían desempeñar algún papel. La vesícula biliar calcificada denominada vesícula en porcelana, que representa una variante extrema de la colecistitis crónica, predispone de manera especial al cáncer de vesícula biliar. El carcinoma de la vesícula biliar es más frecuente en el sexo femenino y alcanza su máxima incidencia en la séptima década de la vida. Sólo en raras ocasiones se descubre cuando aun es extirpable y la supervivencia a cinco años es de alrededor del 1 al 5% a pesar de cualquier tipo de tratamiento quirúrgico.

El pesimismo clínico alrededor de este cáncer es por su presentación tardía y la falta de una terapia efectiva. El cáncer de vesícula biliar se disemina por vía linfática, hematógena, invasión directa en el hígado y con colangiocarcinoma. Además de ser la supervivencia a 5 años menor al 5% la media de supervivencia es menor a 6 meses. Dado a la alta posibilidad de encontrarse de manera incidental durante una colecistectomía, el cirujano general debe familiarizarse con el manejo apropiado en ese escenario. Procedimientos inapropiados pueden diseminar el tumor a través de la cavidad abdominal, sitios de puertos del laparoscopio o sitios de biopsia.

El cáncer de vesícula biliar es la quinta afección maligna más común en países occidentales, ocupa el 2-4% de todas las tumoraciones malignas digestivas, con unos 5,000 nuevos casos diagnosticados por año en Estados Unidos. Es 2-3 veces más común en mujeres y la incidencia máxima ocurre en la séptima década de la vida. En Estados Unidos, las mujeres son de 2-6 veces más frecuente a desarrollar cáncer de vesícula biliar que los hombres. Su aparición en series de necropsias aleatorias se aproxima a 0.4%, pero en 1% de los pacientes sometidos a una colecistectomía por cálculos biliares se encuentra de modo incidental cáncer de la vesícula biliar.³⁸ La

incidencia es especialmente alta en poblaciones nativas de Estado Unidos, México y Chile. La incidencia total de cáncer de la vesícula biliar en Estados Unidos es de 2.5 casos por 100 000 habitantes.

La incidencia del cáncer de vesícula biliar varía en cada región geográfica y grupos raciales. Es 25 veces más común en algunas regiones geográficas en comparación con otras. Las altas incidencias se reportan en India, Pakistán, Chile, Bolivia, Europa Central, Israel, indios americanos y americanos de origen Mexicano. Se sugiere que status económicos bajos tienen acceso retardado a una colecistectomía, que puede aumentar la tasa de cáncer de vesícula biliar. Existen reportes de un femenino de origen chileno de 21 años de edad y una india americana de 11 años con el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar. En Estados Unidos el cáncer de vesícula biliar estima una incidencia de 1.2 casos por 100,000 habitantes por año y 2,800 muertes por año.

El objetivo de este trabajo es conocer los casos de adenocarcinoma de vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a colecistectomía por aparente patología benigna, saber la frecuencia que existe en nuestro hospital y compararlo a lo descrito en la literatura mundial. Además las características clínicas de la enfermedad y su evolución natural a pesar del tratamiento quirúrgico establecido.

MATERIAL Y METODOS

De un total de 13399 especímenes de patología quirúrgica estudiados de enero del 2005 a marzo de 2009 en el Servicio de Patología del Hospital General "Tacuba", ISSSTE; 1183 correspondieron a colecistectomías, es decir un total de 8.82% enviadas por los Servicios de Cirugía General del propio Hospital General "Tacuba" y de las cuales 846 fueron por colecistitis crónica litiásica y 337 por otros tipos como colelitiasis, colecistitis aguda, piocolecisto o hidrocolecisto.

Se revisó el expediente clínico de cada una de las colecistectomías que tuvieron un reporte histopatológico de cáncer de vesícula biliar, del cual se tomó en cuenta sexo y edad; diagnóstico posoperatorio, tipo de tratamiento quirúrgico y hallazgos posquirúrgicos. Se tomaron los reportes finales de anatomía patológica y se dio seguimiento a cada paciente para determinar la supervivencia.

RESULTADOS

Entre las 1183 colecistectomías se encontraron 846 con colecistitis crónica litiásica (71.5%) y 337 casos (28.5%) con otros diagnósticos como colecistitis aguda, hidrocolecisto, piocolecisto o colelitiasis. Se encontraron siete casos con diagnóstico histopatológico final de cáncer de vesícula biliar que corresponde al 0.59% de todas las colecistectomías realizadas y al 0.82% de los casos por colecistitis crónica litiásica.

Sexo.- De las 846 vesículas biliares con colecistitis crónica asociada a cálculos biliares 195 (23%) pertenecieron al sexo masculino, 600 (71%) correspondieron al sexo femenino y en 51 casos (6%) se desconoció el sexo (cuadro I).

Sexo	2005	2006	2007	2008	2009	TOTAL
Masculino	58	53	41	31	12	195
Femenino	147	115	129	165	44	600
Desconocido	10	7	19	15	0	51
Total	215	175	189	211	56	846

Cuadro I. Colecistectomías por colecistitis crónica litiásica distribución por sexo.

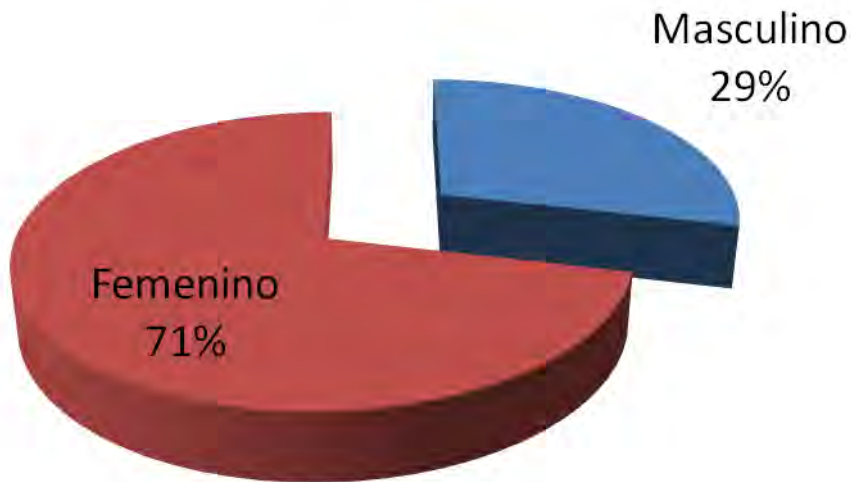
De los siete casos de cáncer de vesícula biliar 5 casos correspondieron al sexo femenino (71.4%) y 2 casos al masculino (28.6%).

Edad.- La edad en cada uno de los siete pacientes con carcinoma de la vesícula fue respectivamente de 32, 51, 51, 58, 60, 70 y 77 años (cuadro II). La edad media fue de 56 años; para el sexo femenino de 56.8 años y para el masculino 54.5 años.

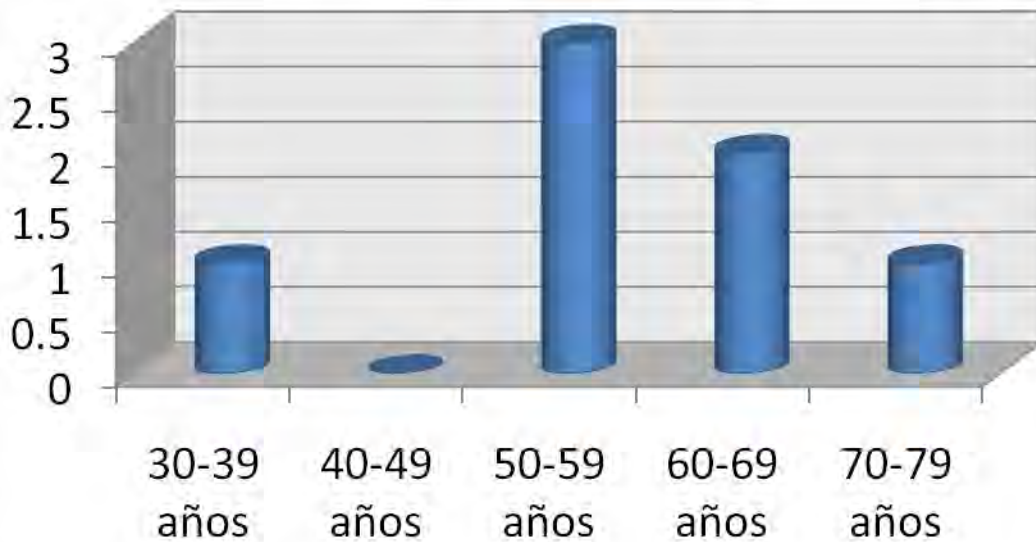
Femenino	Masculino	Edad
	X	77 años
X		60 años
X		51 años
	X	32 años
X		51 años
X		58 años
X		64 años

Cuadro II. Distribución por sexo y edad de los casos de cáncer de vesícula biliar

Distribución por sexo en cáncer de vesícula biliar



Número de pacientes con cáncer de vesícula biliar por década de la vida



Cuadro clínico.- El cuadro clínico de cada uno de los siete pacientes con carcinoma de la vesícula biliar, se caracterizó principalmente por dolor abdominal, en hipocondrio derecho, de tipo cólico, de dos semanas a tres meses de evolución. A la exploración física se encontró a nivel abdominal de cada uno de los siete pacientes, dolor a la palpación superficial y profunda a nivel de hipocondrio derecho, así como signo de Murphy positivo en 4 casos (piocolecisto, colecistitis crónica litiásica agudizada, hidrocolecisto y colecistitis aguda) que corresponden a casos con cuadro de patología abdominal aguda que ameritaron cirugía de urgencia y 3 casos sin cuadro abdominal agudo. Seis de los pacientes presentaron náusea y vómito de contenido gastrobiliar. Seis pacientes presentaron temperatura de 36 a 37 grados centígrados y una con fiebre intermitente. Solo un paciente femenino de 60 años presentó ictericia obstructiva previa a la cirugía, se le realizó CPRE con esfinterotomía y toma de biopsia reportando colangiocarcinoma de tercio distal de colédoco; posteriormente se realizó la colecistectomía abierta con toma de biopsia de páncreas y epiplón reportando adenocarcinoma de vesícula biliar y metástasis a sitios de toma de biopsia. El resto de pacientes no presentaron ictericia, por lo que el reporte histopatológico de carcinoma de vesícula biliar fue en el postoperatorio.

Tratamiento quirúrgico.- A cuatro pacientes se les hizo colecistectomía abierta, de estas todas fueron colecistectomías simples; dos laparoscópicas y una colecistectomía laparoscópica convertida. En el caso de un femenino de 64 años de edad a quien se le realizó de inicio un abordaje laparoscópico, dos meses después de este se le realizó laparotomía exploradora encontrando actividad ganglionar portal, peripancreática, paraaórtica y obstrucción parcial del duodeno. Se realizó biopsia ganglionar con gastro-yeyuno-anastomosis trans-mesocólica. La paciente murió un mes después de esta intervención quirúrgica.

Otro paciente masculino de 32 años se inicia procedimiento quirúrgico vía laparoscópica ocasionando lesión de vena cava inferior, lesión hepática grado I, laceración de mesenterio y epiplón con choque hipovolémico grado IV durante la colocación de los puertos de laparoscopia; por lo que se procede a realizar laparotomía exploradora, reparación de vena cava, cierre de mesenterio, epiplón, colecistectomía, empaquetamiento abdominal y abdomen abierto. Posteriormente desempaquetamiento

y cierre abdominal, corrección de choque hipovolémico en unidad de cuidados intensivos, con evolución satisfactoria del paciente.

Los cinco pacientes restantes no cursaron con reintervención quirúrgica o complicaciones del procedimiento quirúrgico seleccionado.

PATOLOGIA

De las 846 vesículas biliares con colecistitis crónica asociada a cálculos biliares, se obtuvieron 7 con cáncer de vesícula biliar con los siguientes reportes macroscópico, microscópico y diagnóstico.

1. Pícolecisto de masculino de 77 años de edad.

Descripción macroscópica: Vesícula biliar que mide 6x2 cm. Se recibe previamente seccionada y vacía. En la bolsa se encuentran dos cálculos de 0.7 cm de eje mayor ovoideos café y que se deshacen a la presión, el espesor promedio de la pared es de 0.4 cm, presenta engrosamiento en el fondo y en el cuerpo de color blanquecino. Consistencia firme y aspecto fibroso.

Descripción microscópica: Adenocarcinoma moderadamente diferenciado que invade tejido conectivo perimuscular.

2. Tumoración de vesícula biliar y metástasis pancreática de femenino de 60 años de edad.

Descripción macroscópica: Se recibe biopsia de páncreas que mide 2x1x0.4 cm, la superficie externa es de color blanquecino amarillento consistencia blanda.

Biopsia de vesícula biliar es de forma sacular mide 10x4x4 cm, la superficie externa es de color café, verde al corte, el espesor de la pared es de 0.3 cm, en el cuerpo y cuello un tumor de 4x3 cm, de color blanquecino, consistencia friable.

Descripción microscópica: Tejido necrótico de biopsia de páncreas con adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Vesícula biliar con adenocarcinoma moderadamente diferenciado que infiltra todo el espesor de la pared.

3. Hidrocolecisto de femenino de 51 años de edad.

Descripción macroscópica: Espécimen sacular de tejido que mide 7x5x4 cm, la serosa es café clara lisa y brillante, tiene un espesor promedio de 0.2 cm, la superficie interna se encuentra ocupada por tejido blanco grisáceo, de aspecto cerebroide que alterna

con extensas zonas de aspecto necrótico y en algunos lugares parece infiltrar la pared, sin evidencia de ruptura, se identifica un cálculo de 2 cm café amarillento.

Descripción microscópica: Adenocarcinoma moderadamente diferenciado que infiltra hasta la capa muscular externa. Colecistitis crónica litiásica erosiva.

4. Colecistitis crónica litiásica de masculino de 32 años de edad.

Descripción macroscópica: Se recibe vesícula biliar piriforme que mide 10x3 cm a nivel del fondo y 3.5 cm a nivel del cuello, se encuentra la pieza cerrada, la serosa presenta áreas despulidas, al abrirla sale líquido verde oscuro. La mucosa es de color verde oscuro con áreas despulidas.

Descripción microscópica: Adenocarcinoma bien diferenciado de la vesícula biliar, la neoplasia no llega a la muscular y serosa de vesícula en los cortes incluidos y preparaciones observadas microscópicamente.

5. Colelitiasis de femenino de 51 años de edad.

Descripción macroscópica: Vesícula biliar que mide 5x3 cm previamente seccionada, exteriormente de color blanco amarillento y consistencia elástica firme, en uno de sus lados espesor promedio de la pared es de 0.5 cm y de aspecto fibroso, la mucosa es de color café. Dentro de la bolsa se encuentra la mitad de un cálculo negruzco por fuera y amarillento al centro que mide 1.8 cm de eje mayor.

Descripción microscópica. Carcinoma moderadamente diferenciado que invade la serosa.

6. Colecistitis aguda de femenino de 58 años de edad.

Descripción macroscópica: vesícula biliar piriforme que mide 9x3.5x3 cm, la serosa es de color café rojiza, opaca, con adherencias, se encuentra previamente seccionada, con bordes irregulares de color café, en los diferentes cortes es de consistencia ahulada, muestra mucosa su superficie granular de color rojo vinoso con un espesor de 0.4 a 1 cm. Se reciben 2 litos de 2.5 de diámetro color café y multifacéticos.

Descripción microscópica. Adenocarcinoma moderadamente a poco diferenciado con células en anillo de sello que infiltra hasta la serosa, con permeación linfática. Colelitiasis.

7. Colecistitis crónica litiásica de femenino de 64 años de edad.

Descripción macroscópica: vesícula biliar piriforme de 4.5x3.1.5 cm, de superficie externa lisa, brillante, blanquecina, con áreas grisáceas, a nivel del cuello se encuentra abertura de 1 cm de longitud. Al abrirla totalmente no contiene líquido biliar, tiene dos cálculos biliares de forma oval uno de 1.8 cm de diámetro y otro de 1 cm, la superficie interna es lisa, blanquecina; el espesor de la pared es de 3mm en promedio.

Diagnóstico microscópico: adenocarcinoma bien diferenciado de células claras asociado a colecistitis crónica y litiasis biliar. Afecta fondo y cuerpo, infiltra lámina propia, atraviesa la capa muscular e invade tejido conjuntivo perimuscular a 3 mm arriba de la serosa.

ESTADIFICACION TNM

Sexo	Edad	TNM	Estadio
Femenino	64 años	T2N1M0	IIB
Masculino	77 años	T2N1M0	IIB
Femenino	60 años	T3N1M1	IV
Femenino	51 años	T2N1M0	IIB
Masculino	32 años	T1aN0M0	IA
Femenino	51 años	T3N1M0	IIB
Femenino	58 años	T3N1M0	IIB

Cuadro III. Estadificación de la enfermedad por la clasificación TNM.

SUPERVIVENCIA

Sexo	Edad	Supervivencia
Femenino	64 años	3 meses
Masculino	77 años	2 meses
Femenino	60 años	3 meses
Femenino	51 años	4 meses
Masculino	32 años	Vivo
Femenino	51 años	3 meses
Femenino	58 años	3 meses

Cuadro III Supervivencia de los casos de cáncer de vesícula biliar posterior a cirugía.

DISCUSION

COLECISTITIS CRONICA ASOCIADA A LITIASIS DE VESICULA BILIAR Y A ADENOMAS DE LA VESICULA BILIAR

Los adenomas de la vesícula biliar son neoplasias benignas, raramente se desarrollan en éste órgano. Ochsner y Ochsner¹⁵ en su trabajo de neoplasias benignas de la vesícula biliar de 1960, encontraron entre 1523 colecistectomías 45 tumores benignos, de estos, 33 (73.3%) fueron adenomas. Farinon y Colaboradores en 1991¹⁶ encontraron entre 2145 colecistectomías 9 (0.4%) adenomas de la vesícula biliar a los cuales denominaron “pólipos adenomatosos de la vesícula biliar”. En nuestro estudio de 1183 colecistectomías se omitió la patología benigna de la vesícula biliar.

Los adenomas de la vesícula biliar se presentan con más frecuencia en el sexo femenino. En la serie de 32 adenomas de Albores-Saavedra y Colaboradores, 23 o el 71.8% se presentaron en el sexo femenino y 9 o 28.1% correspondieron al sexo masculino¹⁴. De los 9 casos de Farinon y Colaboradores seis o el 66.6% se presentaron en el sexo femenino y tres o 33.3% en el masculino¹⁶.

Los adenomas de la vesícula biliar se descubren en personas que están en la cuarta década de la vida, sin embargo en la serie de Farinon y Colaboradores, la edad varió de los 17 a los 70 años de edad¹⁶; Albores-Saavedra y Colaboradores observaron como la edad de los pacientes osciló de los 38 a los 77 años, cuya edad media fue de 61 años. La mayoría de los adenomas de la vesícula biliar, se asocian a litiasis vesicular y a la colecistitis crónica. De los 33 casos de Ochsner y Ochsner, 11, 33.3% se asociaron a litiasis vesicular¹⁵. De los nueve casos de Farinon¹⁶, siete, 77.7% se asociaron a cálculos biliares. De los 32 casos de Albores-Saavedra¹⁴, veinte, 62.5% se asociaron a colelitiasis. Desde el punto de vista de la patología, los adenomas de la vesícula biliar pueden ser de tipo tubular, papilar y tubulopapilar¹⁴. El más frecuente es de tipo tubular, algunos autores¹⁶ lo han encontrado en el 54.5% y otros¹⁴ lo han hallado en el 68.7%, en años recientes se han descubierto en 3.7% de 27 lesiones polipoides de la vesícula biliar¹⁷; el adenoma de tipo papilar es menos frecuente, lo han encontrado en el 45.4%¹⁵ y en el 15.6%¹⁴. Para Albores-Saavedra por definición todos los adenomas muestran por lo menos displasia moderada, aunque esto no necesariamente quiere decir que progresen hacia el cáncer invasivo¹⁴.

COLECISTITIS CRONICA ASOCIADA A LITIASIS DE VESICULA BILIAR COMO FACTOR DE RIESGO PARA LAS NEOPLASIAS DE LA VESICULA BILIAR

Los cálculos biliares de colesterol han sido implicados en el desarrollo del carcinoma de la vesícula biliar. La frecuente relación del cáncer de la vesícula biliar con la colelitiasis ha sido conocida y completamente estudiada por diversos autores. Thorbjarnarson y Glenn, observaron, que los cálculos biliares se asociaron con el cáncer de la vesícula biliar en el 90% de las mujeres, y en el 59% de los hombres¹⁸. En nuestra serie de 7 pacientes el 71.4% correspondieron al sexo femenino y 28.6% al masculino. Arnaud y Colaboradores¹⁹, encontraron a los cálculos biliares adjuntos al carcinoma de la vesícula biliar en 23 de sus pacientes, es decir en el 92% de su serie de 25 casos. Strauch²⁰, contempló la unión de colelitiasis con el cáncer de la vesícula biliar en 31, o en el 96.9%, de 32 casos y en su revisión de 18 series, que sumaron 626 casos la encontraron en el 72%. En la serie de 111 carcinomas de la vesícula biliar de Donohue y Colaboradores²¹, se encontró la relación con la litiasis vesicular en el 82%. En la revisión retrospectiva de Bartlett y Colaboradores²², de 149 pacientes con el diagnóstico de cáncer de la vesícula biliar, el 94% se asociaron a cálculos biliares. Maringhini y Colaboradores², consideraron a los cálculos biliares como un riesgo tres veces mayor para el desarrollo del carcinoma de la vesícula biliar; observaron, cómo los datos de su estudio apoyaron la asociación entre la colelitiasis y el cáncer de la vesícula biliar, sin embargo, el riesgo absoluto fue bajo. En nuestro trabajo el cáncer de vesícula biliar se asoció a colecistitis crónica litiásica en 6 pacientes (85.7%), el paciente restante con diagnóstico preoperatorio de tumoración de vesícula biliar no se reportó por patología colecistitis crónica litiásica asociada. Lowenfels en 1978²³ sugirió que, la asociación de los cálculos biliares a la infección conduce a la liberación de carcinógenos y a la presencia de los promotores del tumor del tracto biliar, los cuales han sido implicados en la patogénesis del colangiocarcinoma y del cáncer de vesícula biliar. Asano y Colaboradores en el año 2002²⁴ observaron que, la asociación de la colelitiasis con el carcinoma de la vesícula biliar sugiere la presencia de un proceso inflamatorio de larga evolución, el cual puede modular la tumorigénesis y/o el progreso del carcinoma; además, que las lesiones in situ de displasia se encuentran con frecuencia en el epitelio adyacente al carcinoma de la vesícula biliar asociado a cálculos biliares, lo que indica

que la histogénesis de la displasia epitelial se puede atribuir a un estímulo inflamatorio crónico de la vesícula biliar por cálculos biliares; por los resultados de su estudio, estos autores concluyeron, que en los casos avanzados de carcinoma de la vesícula biliar en estados T₃ y T₄, aumenta la expresión del Acido Ribonucleico mensajero derivado de la Ciclo-oxigenasa-2 y que el estroma de estos carcinomas es una fuente muy rica de prostaglandinas E₂ derivada de la Fosfolipasa-A₂-Ciclo-oxigenasa-2, la cual tiene un efecto biológico sobre las células del carcinoma, pudiendo así contribuir al desarrollo de tal neoplasia epitelial maligna.

FRECUENCIA DEL CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR

El carcinoma de la vesícula biliar es una neoplasia maligna rara; varios autores han mencionado su frecuencia en cada una de sus series. Thorbjarnarson y Glenn observaron en 1959, que en los últimos 26 años de esa época se habían llevado a cabo 4821 intervenciones quirúrgicas del tracto biliar por enfermedad benigna, en las cuales encontraron 147 carcinomas del tracto biliar, de estos, 90 fueron carcinomas de vesícula biliar, es decir 1.8% de las 4821 colecistectomías y 61.2% de los 147 carcinomas del tracto biliar¹⁸. Ochsner y Ochsner en 1960, publicaron que en un período de 15 años observaron en 1523 colecistectomías, 20 tumores malignos que correspondieron al 1.3%¹⁵. Strauch encontró de 1948 a 1958, en 178,204 ingresos al Rhode Island Hospital, 70 casos de carcinoma primario de vesícula biliar, que correspondieron al 0.03%; además hizo una revisión de la literatura americana y encontró las publicaciones de varias series de intervenciones quirúrgicas del tracto biliar de dieciséis autores, las cuales sumaron 34, 242 operaciones del tracto biliar, en las que se encontraron 482 carcinomas de la vesícula biliar, que correspondieron al 1.4%²⁰. Arnaud y Colaboradores en 1979, encontraron en 1280 intervenciones quirúrgicas del tracto biliar, en un período de cinco años, 25 casos de carcinoma primario de la vesícula biliar, es decir en el 1.96%¹⁹. Maringhini y Colaboradores en 1987, observaron en cinco personas el desarrollo de cáncer de vesícula biliar, que pertenecieron al 0.08% de 5632 colecistectomías². Dix y Colaboradores en el año 2003, publicaron un análisis retrospectivo de 1308 colecistectomías llevadas a cabo de 1995 a 1999, en el cual encontraron cinco casos, 0.38%, de carcinoma primario de vesícula biliar²⁶. La

frecuencia de carcinoma de vesícula biliar en nuestra serie de 1183 colecistectomías en un periodo de 4 años y 3 meses fue de siete casos que correspondieron al 0.59%.

FRECUENCIA DE CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR EN EL SEXO FEMENINO

El carcinoma de la vesícula biliar es más frecuente en el sexo femenino, esto se observa en cada una de las series publicadas, sobre carcinoma de vesícula biliar. Thorbjarnarson y Glenn observaron en sus 90 casos de carcinoma de vesícula biliar, que 65 casos (72.2%) correspondieron al sexo femenino y 25 (27.7%) al masculino¹⁸. Strauch, en la revisión que hizo de la literatura encontró 762 (75.3%) casos en el sexo femenino y 250 (24.7%) en el masculino²⁰. En la serie de Arnaud y Colaboradores¹⁹, de 25 casos de carcinoma primario de la vesícula biliar, 23 (92%) fueron en mujeres y 2 (8%) en hombres. En la casuística de 149 pacientes con diagnóstico de cáncer de la vesícula biliar, de Bartlett y Colaboradores, 99 (66.4%) pertenecieron al sexo femenino y 50 (33.55%) correspondieron al masculino²². De los 111 pacientes con carcinoma de la vesícula biliar de Donohue y Colaboradores, fueron más mujeres que hombres en una relación de 2.5:1, es decir 79 (71.1%) mujeres y 32 (28.8%) hombres²¹. Ouchi y Colaboradores en 1993, también observaron, que el carcinoma de la vesícula biliar demostrado histológicamente, predominó en el sexo femenino con 34 casos (66.6%) y 17 casos (33.3%) correspondieron al sexo masculino²⁵. En los cinco casos de Dix y Colaboradores en el año 2003 observaron que 4 (80%) correspondieron al sexo femenino y 1 (20%) al masculino²⁶. En nuestra revisión de siete casos de carcinoma de vesícula biliar el 71.4% pertenecieron al sexo femenino que corresponde a lo reportado por estudios previos.

EDAD EN EL CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR

La edad para la mayoría de los casos de carcinoma de vesícula biliar estuvo por arriba de los 50 años. Thorbjarnarson y Glenn observaron en sus 90 casos de carcinoma de vesícula biliar, 83 casos (92%), por arriba de los 50 años de edad: 23 (25.5%) en la sexta década de la vida, 45 (50%), en la séptima, 13 (14.4%) en la octava y 2 (2.2%) en la novena década; 7 casos (7.7%) se encontraron por debajo de los cincuenta años¹⁸. Strauch, expresó: El carcinoma de la vesícula biliar es una enfermedad de grupos de

pacientes que se encuentran en la senectud, por lo cual se le denominó, “el cáncer de la senectud”; la mayoría de los pacientes se encuentran por arriba de los 50 años de edad, en la mayoría de las series que él revisó, los pacientes se encuentran entre los 55 y 70 años, sin embargo, la edad varía ampliamente; este autor, refiere el caso de una niña de 13 años, el caso más joven reportado en la literatura; y su caso más joven fue el de un hombre de 29 años²⁰. Arnaud y Colaboradores, observaron en sus 25 pacientes una edad promedio de 66.2 años, la edad varió de los 45 a los 77 años, además el 82% de los pacientes de su serie se encontró por arriba de los 65 años al momento del diagnóstico¹⁹. Maringhini y Colaboradores, observaron una edad media en el hombre de 63 años y en la mujer de 57 años; en el hombre la edad varió de 51 a 80 años y en la mujer fluctuó de los 72 a los 80 años según su descripción y según la tabla 1 referente a su publicación, la edad media en el hombre es de 79.6 años y en la mujer de 72.3 años, la edad media para ambos sexos es de 78.6 años². Donohue y Colaboradores, observaron en su serie de 111 casos, que la edad osciló de 36 a 89 años de edad, lo que dio una edad media de 71 años²¹. Ouchi y Colaboradores en su serie de 51 pacientes, observaron que la edad varió de 27 a 78 años, la edad media fue de 62 años²⁵. En la casuística de Bartlett y Colaboradores de 149 pacientes con el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar, la edad fluctuó de los 28 a los 84 años, con edad promedio de 61 años²². Dix y Colaboradores, en cinco casos de carcinoma primario de vesícula biliar observaron que la edad varió de 46 a 88 años²⁶. La edad en los siete casos de esta serie varió de 32 a 77 años y la edad promedio fue de 56 años. En el sexo femenino el promedio de edad fue de 56.8 años y en hombres de 54.5 años, sin embargo en ambos grupos aparece en la sexta década de la vida predominando mayoría de edad en el sexo femenino.

CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR Y CUADRO CLINICO

Los signos y los síntomas asociados al carcinoma de la vesícula biliar son los mismos que se asocian a las enfermedades no malignas de éste órgano. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de dolor, vómito, náusea, temperatura e ictericia.

El dolor es el síntoma más frecuente del carcinoma primario de la vesícula biliar, en las diversas series de casos, se localiza en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho

del 63.7% al 80% de los casos¹⁸⁻²¹; este síntoma es más severo, más constante y cambia de tipo cólico a uno más firme, fijo y de naturaleza corrosiva. Strauch y Colaboradores, consideraron al dolor parte de uno de los cuatro síndromes clínicos que causa el carcinoma de la vesícula biliar²⁰.

Otro de los síntomas que se presenta en el carcinoma de la vesícula biliar con menos frecuencia es el vómito, en una serie se presentó en 7.4% de los casos y náusea y vómito en dos de 23 pacientes con carcinoma resecable¹⁸; en otra serie de 25 pacientes, con carcinoma primario de la vesícula biliar, se observó que 15, 60% presentaron náusea y vómito¹⁹; el vómito se encontró asociado a la náusea en el 45% de otro grupo de pacientes²¹.

Uno de los signos clínicos presentes en el paciente con carcinoma de la vesícula biliar es la ictericia; éste signo se presentó en una serie, con más prevalencia en pacientes con tumores resecables, tantos como en diez de 23 pacientes, los cuales correspondieron al 43.4%, sin embargo se presentó con menos prevalencia en pacientes con carcinomas no resecables, en 18 o 33.3% de 54 pacientes¹⁸; la ictericia en una serie de 111 pacientes se presentó en el 43% de los casos²¹; en otra serie de 25 carcinomas primarios de la vesícula biliar la ictericia se presentó en 12 o 48% de los pacientes, debido a que el carcinoma invadió a los conductos biliares, hígado o ambos sitios anatómicos¹⁹. En una revisión de la literatura en la cual se encontraron 925 pacientes con carcinoma de la vesícula biliar, la ictericia se presentó en 471 pacientes, 50.9%²⁰. En otra serie de 149 pacientes, la ictericia se encontró en el 28% de los casos; en esta serie se hizo la consideración, que los pacientes con ictericia tienen tumores no resecables, la mayoría de estos pacientes necesitan de la resección de los conductos biliares debido a que el carcinoma se ha extendido hacia los conductos, los ha involucrado, los ha obstruido y es lo que ha dado origen a la ictericia²². En nuestra revisión sólo una paciente presentó ictericia de patrón obstructivo previo a la cirugía, se le realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con esfinterotomía y toma de biopsia reportando colangiocarcinoma de tercio distal de colédoco. El resto de nuestros pacientes no presentaron ictericia preoperatoria. La presencia de dolor persistente en cuadrante superior derecho, masa en ésta misma área, ictericia y pérdida de peso sugieren el diagnóstico correcto de carcinoma de la vesícula biliar¹⁹.

CARCINOMA DE VESICULA BILIAR Y DATOS DE LABORATORIO CLINICO

Para Thorbjarnarson y Glenn los resultados del laboratorio clínico son anormales sobre todo en paciente con lesiones no resecables, muestran marcada tendencia a la anemia, leucocitosis y a un aumento en el deterioro de la función hepática¹⁸. Arnaud y Colaboradores observaron en la revisión de sus 25 casos, anemia en el 28%, leucocitosis en 12%, ictericia mixta en 8% y función hepática anormal en 20%¹⁹. Strauch observó que los estudios de laboratorio clínico de sus setenta casos de carcinoma primario de vesícula biliar y los que encontró en la revisión de la literatura americana durante diez años, son de poca ayuda en esta enfermedad, sin embargo la anemia la encontró del 10 al 40% de los casos, la leucocitosis la encontró en casos con complicaciones inflamatorias; la fosfata alcalina sérica la halló elevada, en ausencia de ictericia despierta la sospecha de metástasis hepáticas y es la prueba de laboratorio más útil en esta enfermedad²⁰. Donohue y Colaboradores consideraron a las pruebas séricas de funcionamiento hepático como los exámenes de sangre que más comúnmente están relacionados con el carcinoma de vesícula, la fosfatasa alcalina sérica, bilirrubina directa y la aspartato aminotransferasa se encuentran elevadas en el 50% o más de los pacientes; en el paciente típico encontraron hipoalbuminemia moderada y en el 10% de los pacientes hallaron niveles de hemoglobina por debajo de los 11.0 g/dL²¹.

CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR Y ULTRASONOGRAFIA

Los avances en las técnicas de imagenología hepatobiliar, han contribuido con gran frecuencia, a la elaboración de un diagnóstico temprano y certero de carcinoma de la vesícula biliar antes del tratamiento quirúrgico²⁵.

El carcinoma de vesícula biliar en etapas avanzadas se puede detectar con exactitud con la ultrasonografía del 70 al 82% de los pacientes; en estados tempranos solo se detecta en el 23% de los casos. Ruiz y Colaboradores en 1980, estudiaron 16 casos de carcinoma primario de la vesícula biliar, de los cuales ocho fueron tumores infiltrantes localizados y ocho fueron neoplasias difusas que infiltraron toda la pared de la vesícula; las 16 neoplasias fueron adenocarcinomas; los autores concluyeron en ese

año, que aunque la ecografía parece ser el mejor instrumento clínico preoperatorio para diagnosticar el cáncer de vesícula biliar, el diagnóstico es todavía difícil de hacer, excepto en dos situaciones: 1) Cuando hay masas intrahepáticas derechas con áreas centrales hiperecogénicas las cuales dan origen a sombras acústicas y 2) Cuando existen masas tumorales intravesiculares acompañadas de conductos biliares intrahepáticos dilatados por obstrucción de la porta intrahepática²⁷.

Pandey y Colaboradores en el año 2000, publicaron el estudio ecográfico de 203 casos de carcinoma de vesícula biliar, el cual reveló masa vesicular en 177 u 87% de los pacientes. Para los autores los hallazgos ecográficos fundamentales para hacer el diagnóstico de carcinoma de la vesícula biliar, son el aumento de espesor de la pared vesicular en más de 12 mm, con ecos heterogéneos y de márgenes mal definidos, así como la presencia de una masa de márgenes irregulares y más ecogénicas que el hígado. Los autores concluyeron, la ecografía es una buena herramienta para hacer el diagnóstico de carcinoma de la vesícula biliar²⁸

CARCINOMA DE VESICULA BILIAR Y TRATAMIENTO QUIRURGICO

Hacer un buen diagnóstico de carcinoma de la vesícula biliar es difícil, esto se debe a lo inespecífico de los signos y síntomas tempranos y a que existen pocos métodos para elaborarlo. En muchas ocasiones el carcinoma de la vesícula biliar es un hallazgo quirúrgico, y frecuentemente se encuentra en estados muy avanzados durante una colecistectomía, tratamiento quirúrgico que se hace generalmente de rutina ante esta dificultad²⁶. El criterio para el tratamiento quirúrgico del carcinoma de la vesícula biliar es contradictorio, solo del 10 al 30% de los tumores son extirpables durante la cirugía. La resección quirúrgica de la vesícula biliar, más resección en cuña del hígado y otros procedimientos quirúrgicos más extensos llevan a una morbilidad y mortalidad más importante, sin ninguna mejora demostrada en la supervivencia.

Donohue y colaboradores en 1990 publicaron su revisión retrospectiva de 111 expedientes, de pacientes con carcinoma de la vesícula biliar tratados quirúrgicamente entre 1972 y 1984. Los autores encontraron en esta revisión que, a 52 pacientes les habían practicado colecistectomía, a otros 20 pacientes les hicieron resección radical, la cual consistió de colecistectomía, resección subsegmentaria de hígado a nivel de la

fosa vesicular y linfadenectomía regional; posteriormente, hicieron un estudio comparativo en relación a la supervivencia, entre la colecistectomía y la resección radical; la supervivencia media para todos los pacientes fue de 0.5 años; la colecistectomía proporcionó una supervivencia media de 0.8 años; la resección radical prolongó la supervivencia media a 3.6 años, sin embargo, al final no hubo diferencia en la supervivencia a largo plazo; la supervivencia a 5 años para la resección radical fue del 33% y para la colecistectomía del 32%; a 14 pacientes, que tenían carcinoma de vesícula biliar, que produjo infiltración tumoral transmural de la pared vesicular o que dio metástasis ganglionares, se les hizo colecistectomía y ningún paciente sobrevivió a los 5 años; a 17 pacientes, que tenían carcinoma de la vesícula biliar y que también causaron infiltración neoplásica transmural o que dieron metástasis ganglionares, se les realizó resección radical y el 29% de los pacientes sobrevivió a 5 años. Los autores concluyeron que, la colecistectomía radical puede ser de beneficio en casos individuales y puede ser llevada a cabo hasta con baja morbilidad, pero en términos generales, no mejora la supervivencia, en comparación con la colecistectomía simple²¹.

Yildirim et al., dieron a conocer en el año 2004 su estudio retrospectivo de 65 pacientes con carcinoma de vesícula biliar, tratados quirúrgicamente, de los cuales, a 37 se les hizo colecistectomía simple y a 28 colecistectomía extendida; con el objetivo, de valorar los resultados de la colecistectomía simple y de la colecistectomía extendida, así como determinar cuáles eran las características de importancia en la evolución de estos pacientes con uno y otro tipo de tratamiento quirúrgico, valorar y asegurar si el empleo de rutina de la colecistectomía extendida es necesaria y para determinar un subgrupo de pacientes que hubieren obtenido beneficio en la supervivencia volviendo hacer el procedimiento quirúrgico; el estudio demostró con el análisis de las diversas variables, que el estatus de los ganglios linfáticos fue el factor pronóstico más importante en relación con el fallecimiento y que la colecistectomía extendida en aquellos carcinomas en etapa T₂ ó T₃ se asociaron a una reducción del 90% del peligro del fallecimiento. Los autores concluyeron en su estudio que: a los pacientes que se les haga diagnóstico de cáncer de vesícula biliar en etapa T₁, con márgenes claros después de una colecistectomía simple, no necesitan otra cirugía adicional para una

supervivencia a largo plazo; los pacientes que tengan cáncer de vesícula biliar en etapa T₂ o T₃ después de una colecistectomía simple, necesitan otra reoperación de tipo radical, para que tengan la posibilidad de una supervivencia a largo plazo²⁹.

Aretxabala y Colaboradores hicieron patente en el 2005, los datos que obtuvieron del análisis de 139 pacientes con carcinoma de la vesícula biliar, extirpable en etapa T2 subseroso. Los 139 pacientes fueron sometidos a colecistectomía simple, en base a una colelitiasis o por una colecistitis aguda. Posteriormente a 74 pacientes se les hizo una segunda operación, a 55 se les practicó una resección extendida con el objeto de curarlos y en la linfadenectomía de 10 pacientes (18.18%) se encontraron metástasis y en siete pacientes se encontró infiltración al hígado. En los resultados del trabajo, los autores encontraron: los pacientes tuvieron una supervivencia media de 20.8 meses, la cual varió entre los 2 y 116 meses; un porcentaje de supervivencia total de 67.7%; a los 55 pacientes que se les hizo resección extendida tuvieron un porcentaje de supervivencia mayor a 5 años y que fue del 77%, pero sin importancia estadística; los pacientes que tuvieron metástasis e infiltración al hígado tuvieron un peor pronóstico; la supervivencia a 5 años de los pacientes, con metástasis a los ganglios linfáticos fue del 45% y sin metástasis fue del 70%; la supervivencia a 5 años de los pacientes con infiltración al hígado fue del 42% y sin infiltración al hígado fue del 82%. La conclusión del análisis fue: los carcinomas de la vesícula biliar en etapa T2, aquellos que involucran toda la pared de la vesícula hasta la subserosa, tienen buena supervivencia; hacer una colecistectomía extendida en pacientes con carcinoma de la vesícula biliar en etapa T2 permite una buena relación de supervivencia; las metástasis a los ganglios linfáticos representan el factor fundamental para un pobre pronóstico³⁰. En nuestra serie de casos a cuatro pacientes se les practicó colecistectomía abierta y de ellas el procedimiento fue colecistectomía simple. A dos pacientes colecistectomía laparoscópica, una de ellas 2 meses más tarde se le realiza laparotomía exploradora encontrando actividad ganglionar portal, peripancreática y paraaórtica, además de obstrucción parcial de duodeno. Finalmente a un paciente se realiza colecistectomía laparoscópica convertida por dificultades en la técnica quirúrgica. A ninguno de nuestros pacientes se les realizó colecistectomía radical.

PATOLOGÍA DEL CARCINOMA DE VESÍCULA BILIAR

La Comisión de Estudio del Comité Americano Sobre el Cáncer, en el año 2002³¹, clasificó al cáncer de la vesícula biliar en diferentes tipos histológicos:

- Carcinoma in situ
- Adenocarcinoma, de tipo no especificado
- Carcinoma papilar
- Adenocarcinoma de tipo intestinal
- Carcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma de células claras
- Carcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma epidermoide
- Carcinoma de células pequeñas o de célula de forma de avena
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma de tipo no especificado
- Carcinosarcoma

La mayoría de los carcinomas de la vesícula biliar son adenocarcinomas. Los adenocarcinomas constituyen el 80% de todas las neoplasias malignas de la vesícula biliar, frecuentemente llegan a los servicios de patología en estados avanzados, cuando han invadido la delgada pared de la vesícula biliar, y cuando se han diseminado localmente; en el 70% han infiltrado al hígado al tiempo del diagnóstico y en dos terceras partes de los pacientes han dado metástasis a los ganglios linfáticos. Los adenocarcinomas macroscópicamente, aparecen como masas pálidas, blanco grisáceas, infiltrando la pared, cuando tienen un componente papilar exofítico se proyectan hacia la cavidad vesicular como una coliflor; en casos ocasionales se encuentran como engrosamientos discretos de la pared de la vesícula biliar, difíciles de distinguir de la colecistitis crónica fibrosante, de aquí la importancia del estudio cuidadoso del espécimen de todas las colecistectomías desde el punto de vista macroscópico y microscópico; al corte, la superficie puede ser de aspecto sólido, gelatinoso con áreas de necrosis. Las glándulas invasoras son la característica

microscópica de los adenocarcinomas; están formadas de células citológicamente atípicas, de forma cúbica o columnar alta; ocasionalmente tienen células caliciformes, endócrinas y productoras de mucina; están rodeadas de intensa reacción desmoplástica, la cual es altamente característica de las glándulas invasoras y útil para distinguir la verdadera invasión de las glándulas. El grado de diferenciación de los adenocarcinomas refleja el porcentaje de la producción de glándulas: el adenocarcinoma bien diferenciado está constituido de más del 95% de glándulas, el moderadamente diferenciado está compuesto del 40 al 94% de glándulas y el pobremente diferenciado tiene del 5 al 39% de glándulas.

Carcinoma indiferenciado.- Para Albores-Saavedra y Colaboradores en 1992 consideraron que el carcinoma indiferenciado pertenece a un grupo de tumores que se parecen mucho a los sarcomas y que está compuesto principalmente de células fusiformes y/o de células gigantes. El carcinoma indiferenciado, además puede tener focos de adenocarcinoma bien diferenciado, entonces hay que distinguirlo del carcinosarcoma el cual contiene elementos heterólogos y es cuando la inmunohistoquímica a base de antígeno carcinoembrionario es una herramienta útil para distinguirlo³² debido a que el antígeno carcinoembrionario está presente en las células epiteliales normales y neoplásicas de la vesícula biliar. Estos mismos autores en 1983 pudieron argüir que algunas de las células anaplásicas y más indiferenciadas de los carcinomas de células gigantes pleomórficas de la vesícula biliar, reaccionaban positivamente al antígeno carcinoembrionario³³. Nishihara y Tsuneyoshi en 1993 publicaron su estudio de 11 casos de carcinoma indiferenciado de células fusiformes de la vesícula biliar, desde el punto de vista clínico patológico, inmunohistoquímico y de citometría de flujo, en el cual concluyeron que, los carcinomas indiferenciados de células fusiformes de la vesícula biliar, son tumores de naturaleza epitelial con componente sarcomatoide y de pronóstico desfavorable y que la localización del antígeno carcinoembrionario se encuentra generalmente en el área del tumor que muestra diferenciación adenocarcinomatosa y en las células fusiformes neoplásicas de los 11 casos de carcinoma de la vesícula biliar³⁴. En nuestra casuística 6 casos presentaron adenocarcinoma de vesícula biliar (85.7%) y uno carcinoma de vesícula biliar (14.3%). De los adenocarcinomas el de tipo moderadamente diferenciado fue el

más frecuente con un 71.4%, el adenocarcinoma bien diferenciado y mal diferenciado en el 14.3% respectivamente. El caso de carcinoma vesicular fue de tipo moderadamente diferenciado.

ESTADIFICACIÓN DEL CANCER DE VESICULA BILIAR

El Comité sobre Cáncer de la Unión Americana (siglas en inglés AJCC) ha designado los estados de la enfermedad neoplásica maligna de la vesícula biliar mediante la clasificación del TNM³¹.

La enfermedad neoplásica maligna de la vesícula biliar también debe clasificarse por estados o etapas según el Comité sobre Cáncer de la Unión Americana (AJCC).

Table 39.8.11 American Joint Committee on Cancer Staging System for Gallbladder Cancer

Tis (carcinoma *in situ*): Cancer cells are limited to the mucosa (the innermost layer of the gallbladder), and have not invaded deeper layers of the gallbladder.
T1: Tumor invades into the lamina propria or the muscle layer.
T1a: Tumor invades lamina propria
T1b: Tumor invades the muscle layer below the mucosa and lamina propria
T2: Tumor invades perimuscular connective tissue
T3: Tumor perforates the serosa and/or directly invades the liver and/or one other adjacent organ.
T4: Tumor invades the main blood vessels leading into the liver or several organs outside the liver.
N1 = Regional lymph node metastasis

Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T1-3	N1	M0
Stage III	T4	Any N	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Tomado de: DeVita, Hellman & Rosenberg's. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition Part 3, Chapter 39- Section 8.

Estado I o localizado.- Los pacientes con estado I o localizado, tienen cáncer limitado a la pared de la vesícula biliar el cual puede researse completamente. Representan una minoría de los casos de cáncer de la vesícula biliar. La tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer confinado a la mucosa es casi del 100%. Los pacientes con

invasión al músculo o más allá tienen una supervivencia inferior al 15%. El sistema linfático regional y los ganglios linfáticos deben extirparse junto con la vesícula biliar en estos últimos pacientes.

Estado II-IV o no resecable.- El cáncer de algunos pacientes no puede resecarse completamente, a excepción de los pacientes con enfermedad en estado focal IIA. Estos representan la mayoría de los casos de cáncer de la vesícula. A menudo el cáncer invade directamente los ganglios linfáticos hepáticos o biliares adyacentes o se disemina por toda la cavidad peritoneal. La propagación a partes distantes del cuerpo no es poco común. En estos Estados, la terapia estándar se orienta hacia la paliación. Como es tan poco común, no hay ensayos clínicos específicos para estos tipos de cáncer, pero estos pacientes pueden participar en ensayos orientados a mejorar el control local combinando la radioterapia con fármacos radiosensibilizadores. Nuestro estudio encontró en estados avanzados de la enfermedad en la mayoría de casos, en estadio IIB el 71% de pacientes, estadio IV y IA en 14% de casos respectivamente. Sin embargo el estado avanzado de la enfermedad continúa siendo frecuente.

SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE LA VESICULA BILIAR

La supervivencia a 5 años para el carcinoma de la vesícula biliar, depende del estado en que se encuentre esta neoplasia maligna. El carcinoma de vesícula biliar en Estado I, T1a, N0, M0, tiene una supervivencia muy elevada hasta del 80% a cinco años, cuando se ha llevado a cabo una colecistectomía por laparoscopia, sin embargo, cuando el tumor invade la capa muscular es decir T1b, aun cuando se realice colecistectomía abierta se producen descensos de supervivencia hasta del 15%.

La supervivencia de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar dependerá de la evolución de éste. En términos generales, alrededor del 15% de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar sobreviven a los 5 años debido a que, el cáncer de la vesícula biliar en la mayoría de los pacientes, se diagnostica tardíamente. El carcinoma de la vesícula biliar es descubierto en casi el 70% de los pacientes, cuando se encuentra en Estado III o IV.

La tasa de supervivencia a 5 años, se refiere al porcentaje de pacientes que viven 5 años después de que se ha diagnosticado su cáncer de vesícula biliar. Algunos de estos pacientes viven más de los 5 años después del diagnóstico, y las tasas a 5 años se emplean para establecer un criterio a modo de llegar a un pronóstico. Las tasas relativas de supervivencia a cinco años adoptan que la gente fallecerá de otras causas y comparan la supervivencia observada con aquella esperada para personas sin cáncer de la vesícula biliar. De modo que la supervivencia relativa sólo habla alrededor de los fallecimientos a partir del cáncer de la vesícula biliar. Por supuesto, las tasas de supervivencia a 5 años están fundamentadas sobre pacientes diagnosticadas y tratadas inicialmente por más de 5 años. El perfeccionamiento del tratamiento frecuentemente resulta de un punto de vista más favorable para pacientes diagnosticados recientemente.

Estado	Supervivencia relativa a 5 años
0	77.5 %
I	48.0 %
II	27.0 %
III	9.0 %
IV	2.0 %

Estos datos se han obtenido de la Base Nacional de Datos del Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y están fundamentados en 12, 989 pacientes diagnosticados de 1993 a 1998. Alrededor de la mitad de los pacientes se encontraban en Estado IV cuando se diagnosticaron inicialmente.³⁵

Las tasas de supervivencia a 5 años se elevan, cuando el carcinoma de la vesícula biliar se trata quirúrgicamente, con una cirugía radical, la cual consiste generalmente de colecistectomía, linfadenectomía, resección en cuña de hígado y resección de los conductos biliares extrahepáticos.

Tsukada y Colaboradores en 1996, observaron en los resultados de su trabajo de 106 pacientes a quienes se les trató con cirugía radical, que la tasa de supervivencia a 5-años con carcinoma de la vesícula biliar en Estado I fue del 91%; en pacientes con

tumores en Estado II, fue del 85%; en pacientes con tumores en Estado III, fue del 40%; y en pacientes con tumores en Estado IV fue del 19%³⁶.

Yokomizo y Colaboradores en el año 2007, publicaron los resultados de su estudio de 94 pacientes con carcinoma de la vesícula biliar en estado pT2 quienes fueron sometidos a una resección potencialmente curativa como es la resección de los conductos biliares extrahepáticos: En este estudio los autores observaron que el factor pronóstico más poderoso para la supervivencia es el estatus ganglionar y en base a este estatus, la tasa de supervivencia a 5-años para los tumores en estado pT2, N0 fue del 87.1%; para los pacientes en estado pT2, N1 fue del 55.7%. Con respecto al procedimiento quirúrgico, la tasa de supervivencia a 5-años en 51 pacientes a quienes se les hizo hepatectomía fue del 73.3% y para 43 pacientes sin hepatectomía fue del 87.2%. Además la tasa de supervivencia a 5-años en 11 pacientes a quienes se les hizo resección de los conductos biliares extrahepáticos fue del 66.7% y para 83 pacientes a quienes no se les hizo la resección de los conductos biliares extrahepáticos la supervivencia fue del 81.1%. Los autores concluyeron: no hay efecto terapéutico positivo, para el carcinoma de la vesícula biliar en estado pT2 con la hepatectomía ni con la resección de los conductos biliares extrahepáticos; mientras que la extirpación de los ganglios linfáticos es el procedimiento quirúrgico más efectivo, el cual mejora la supervivencia. La hepatectomía y la resección de los conductos biliares extrahepáticos pueden ser por lo tanto procedimientos negativos en el tratamiento quirúrgico del carcinoma de la vesícula biliar en estado pT2³⁷. En la casuística reportada en nuestro Hospital la supervivencia promedio fue de 3 meses posterior al tratamiento quirúrgico. Solo un paciente masculino de 32 años de edad en etapa IA continúa vivo y libre de enfermedad ya que la colecistectomía simple fue el tratamiento definitivo y el carcinoma de vesícula biliar fue hallazgo histopatológico reportado posteriormente.

CONCLUSIONES

En esta revisión encontramos que la colecistitis crónica asociada a los cálculos biliares es mucho más frecuente en el sexo femenino en quienes se presentó en el 71.4%. Se encontró en mayor número en la sexta década de la vida. Además en cinco casos del sexo femenino se asoció a carcinoma de la vesícula biliar, que corresponde al 71.4% de los casos de carcinoma de vesícula biliar y de manera global el cáncer de vesícula biliar correspondió 0.59% de todas las colecistectomías practicadas. Por lo anterior y por la bibliografía consultada, consideramos a la colecistitis crónica asociada a la litiasis vesicular como un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones epiteliales benignas y malignas. El carcinoma de la vesícula biliar fue un hallazgo quirúrgico y en estados avanzados, el más temprano se encontró en Estadio IB y el de Estadio más tardío fue III. De los siete casos de carcinomas de la vesícula biliar, 5 correspondieron al sexo femenino y 2 al sexo masculino. El carcinoma de la vesícula biliar se presentó principalmente en la quinta década de la vida, en el 57.1%. El cuadro clínico del carcinoma de la vesícula biliar se caracterizó por dolor abdominal en hipocondrio derecho, náusea, vómito de contenido gastrobiliar en todos los casos y tinte icterico e ictericia generalizada en el 14.2%. De los siete casos, 3 de ellos cursaban con patología abdominal aguda (piocolecisto, hidrocolecisto y colecistitis aguda) por lo que su evento quirúrgico fue de urgencia; los 4 restantes fue tratamiento quirúrgico electivo. El tratamiento quirúrgico en este Hospital fue en el 100% de los casos, colecistectomía simple: abierta en el 71.4%, por laparoscopia en el 28.6%. El adenocarcinoma moderadamente diferenciado fue el tipo más frecuente, se presentó en el 71.4%; el carcinoma bien diferenciado se presentó en el 14.3% y mal diferenciado en el 14.3%. El carcinoma de la vesícula biliar se encontró en estados avanzados de evolución, en: Estadio IIB en 71% de los casos; Estadio IA en el 14% y Estadio IV en el 14%. El promedio de supervivencia en seis casos a partir del tratamiento quirúrgico al fallecimiento fue de 3 meses y en uno de ellos en Estadio IA continúa vivo a 3 años del evento quirúrgico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Maurer KR, Everhart JE, Ezzati TM, Johannes RS, Knowler WC, Larson DL, Sanders R, Shawker TH and Roth HP. Prevalence of gallstone disease in Hispanic populations in the United States. *Gastroenterology* 1989; 96: 487-492.
- 2.- Maringhini A; Moreau JA; Melton LJ; Hench VS; Zinsmeister AR; Dimagno EP.: Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Medicine* 1987; 107: 30-35.
- 3.- Paumgartner G and Sauerbruch T.: Gallstones: pathogenesis. *Lancet* 1991; 338: 1117-1121.
- 4.- Gantz DL, Wang DQH, Carey MC, and Small DM.: Cryoelectron Microscopy of a Nucleating Model Bile in Vitreous Ice: Formation of Primordial Vesicles. *Biophys J.* 1999; 76: 1436-1451.
- 5.- Marrink SJ and Mark AE.: Molecular Dynamics Simulations of Mixed Micelles Modeling Human Bile. *Biochemistry* 2002; 41: 5375-5382.
- 6.- Ko CW and Lee SP.: Gallstone formation. Local factors. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 99-115.
- 7.- Abayli B, Colakoglu S, Serin M, Erdogan S, Isiksal YF, Tuncer I, Koksall F, Demiryurek H.: *Helicobacter pylori* in the etiology of cholesterol gallstones. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 134-137.
- 8.- Xiao-Ting Wu, Lu-Jia Xiao, Xing-Quan Li, Jie-Shou Li.: Detection of bacterial DNA from cholesterol gallstones by nested primers polymerase chain reaction. *World J Gastroenterol* 1998; 4: 234-237.
- 9.- Donovan JM.: Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 75-97.
- 10.- Bennion L J and Grundy S M.: Risk factors for the development of cholelithiasis in man. *N Engl J Med* 1978; 299: 1221-1227.
- 11.- Einarsson K, Nilsell K, Leijd B, et al.: Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. *N Engl J Med* 1985; 313: 277-282.
- 12.- Simonovis NJ, Wells CK and Feinstein AR.: In Vivo and post-mortem gallstones: Support for validity of the “epidemiologic necropsy” screening technique. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 922-931.

- 13.- St-Vil D, Yazbeck S, Luks FI, Hancock BJ, Filiatrault D and Youssef S.: Cholelithiasis in newborns and infants. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1305-1307.
- 14.- Albores-Saavedra J, Vardaman CJ, Vuitch F.: Non-neoplastic polypoid lesions and adenomas of the gallbladder. *Pathol Annu* 1993; 28: 145-178.
- 15.- Ochsner SF and Ochsner A.: Benign neoplasms of the gallbladder: Diagnosis and Surgical Implications. *Ann Surgery* 1960; 151: 630-637.
- 16.- Farinon AM, Pacella A, Cetta F and Sianesi M.: "Adenomatous polyps of the gallbladder" adenomas of the gallbladder. *HPB Survey* 1991; 3: 251-258.
- 17.- Csendes A, Burgos AM, Csendes P, Smok G, and Rojas J.: Late follow-up of polypoid lesions of the gallbladder smaller than 10mm. *Ann. Surg.* 2001; 234: 657-660.
- 18.- Thorbjarnarson B and Glenn F.: Carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1959; 12: 1009-1015.
- 19.- Arnaud J-P, Graf P, Gramfort J-L, Adloff M.: Primary carcinoma of the gallbladder. Review of 25 cases. *Am J Surg* 1979; 138: 403-406.
- 20.- Strauch O.: Primary Carcinoma of the gall bladder. *Surgery* 1960; 47: 368-383.
- 21.- Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, Tsushima K, Ilstrup DM, Adson MA.: Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome?. *Arch Surg* 1990; 125: 237-241.
- 22.- Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, and Blumgart LH.: Long-Term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996; 224: 639-646.
- 23.- Lowenfels A.: Does bile promote extra-colonic cancer? *Lancet* 1978; ii: 239-241.
- 24.- Asano T, Shoda J, Ueda T, Kawamoto T, Todoroki T, Shimonishi M, Tanabe T, Sugimoto Y, Ichikawa A, Mutoh M, Tanaka N and Miwa M.: Expressions of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E-receptors in carcinoma of the gallbladder. Crucial role of arachidonate metabolism in tumor growth and progression. *Clinical Cancer Research* 2002; 8: 1157-1167.
- 25.- Ouchi K, Suzuki M, Saijo S, Ito K, and Matsuno S.: Do recent advances in diagnosis and operative management improve the outcome of gallbladder carcinoma? *Surgery* 1993; 113: 324-329.

- 26.- Dix F.P., Bruce I.A., Krypczyk A and Ravi S.: A selective approach to histopathology of the gallbladder is justifiable. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel* 2003; 233-235.
- 27.- Ruíz R, Teyssou H, Fernandez N, Carrez J.P., Gortchakoff M, Manteau G, Ter-Davtian P.M. and Tessier J.P.: Ultrasonic diagnosis of primary carcinoma of the gallbladder: A review of 16 cases. *J Clin Ultrasound* 1980; 8: 489-495.
- 28.- Pandey M, Sood B P, Shukla R C, Aryya N C, Singh S and Shukla V K.: Carcinoma of the gallbladder: Role of sonography in diagnosis and staging. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 227-232.
- 29.- Yildirim E, Celen O, Gulben K, Berberoglu U.: The surgical management of incidental gallbladder carcinoma. *EJSO the Journal of Cancer Surgery* 2005; 31: 45-52.
- 30.- Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Losada H, Roa J C, Mora J, Hepp J, Leon J, Maluenda F.: Gallbladder cancer: An analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 186-192.
- 31.- Gallbladder. In American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002., pp 139-144. Related Entries.
- 32.- Albores-Saavedra J, Henson D. E., and Sobin L. H.: The WHO histological classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. A commentary on the second edition. *Cancer* 1992; 70: 410-414.
- 33.-Albores-Saavedra J, Nadji M, Morales A. R., and Henson D. E.: Carcinoembryonic antigen in normal, preneoplastic and neoplastic gallbladder epithelium. *Cancer* 1983; 52: 1069-1072.
- 34.- Nishihara K. and Tsuneyoshi M.: Undifferentiated spindle cell carcinoma of the gallbladder: A clinicopathologic, immunohistochemical, and flow cytometric study of 11 cases. *Hum Pathol* 1993; 24: 1298-1305.
- 35.-Detailed guide: Gallbladder Cancer. How is gallbladder cancer staged?. Copyright 2007 American Cancer Society, Inc.
- 36.- Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Muto T, Yoshida K.: Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996; 120: 816-821.

37.- Yokomizo H, Yamane T, Hirata T, Hifumi M, Kawaguchi T and Fukuda S.: Surgical treatment of pT2 gallbladder carcinoma: A reevaluation of the therapeutic effect of hepatectomy and extrahepatic bile duct resection based on the long-term outcome. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14: 1366-1373.

38.- Brunicardi F., Andersen D., Billiar T., Dunn D., Hunter J. and Pollock R.: *Schwartz Principios de Cirugía*, 8ª, Edición, Cap. 31, pag: 1213-1215. Ed. Mc Graw Hill

39.- DeVita, Hellman & Rosenberg's. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th Edition Part 3, Chapter 39-Cancers of Gastrointestinal Tract, Section 8, 1172-1174.