

11227
18
29



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado
Hospital Regional "20 de Noviembre"
I . S . S . S . T . E .

FRECUENCIA DE CARCINOMA DE VESICULA BILIAR ASOCIADO O
NO A LITIASIS VESICULAR EN MATERIAL DE AUTOPSIA
ESTUDIO DE 25 AÑOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
p r e s e n t a
DR. JORGE A. CONSTANTINO GONZALEZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1991



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 está 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.

INDICE

	Página
Dedicatoria	i
Agradecimiento	ii
Lista de Tablas	iii
Lista de Figuras	iv
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODO	4
RESULTADOS	5
DISCUSION	17
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFIA	21

DEDICATORIA

A quien encendió en mí la llama de la vida y el amor...

A quien me escucha en silencio y sigue creyendo en mí...

A quien vela desde lo alto mi caminar...

A quien con esperanza sigue orando por mí...

A quien con alegría encuentro a mi vuelta...

A quien con fe, calor y afecto comparte estos momentos...

A quien brilla desde hace tiempo en mi corazón...

AGRADECIMIENTO

*Al Dr. Tomás Cortés Espinosa, médico joven,
por su apoyo, confianza y amistad,
quien se inicia en el fascinante mundo de la investigación.*

Lista de Tablas

Tabla	Título	Página
I	Frecuencia de CAVB por lustro	7
II	Frecuencia de LV, CAVB y CAVB con LV en Hombres	12
III	Frecuencia de LV, CAVB y LV con CAVB en Mujeres	13

Lista de Figuras

Figura	Título	Página
1	Distribución Cronológica de CAVB asociado o no a Litiasis Vesicular	8
2	Distribución Cronológica Porcentual	9
3	Distribución por Edad y Sexo de Pacientes con CAVB	10
4	Distribución por Edad y Sexo de pacientes con LV	11
5	Gráfica Comparativa Masculino/Femenino	14
6	Gráfica Comparativa con LV/sin LV	15
7	CAVB con y sin LV	16

RESUMEN

FRECUENCIA DE CARCINOMA DE VESICULA BILIAR ASOCIADO O NO A LITIASIS VESICULAR EN MATERIAL DE NECROPSIA. ESTUDIO DE 25 AÑOS.

Para demostrar la asociación entre carcinoma de la vesícula biliar (CAVB) y litiasis vesicular (LV) se revisaron 13,545 protocolos de necropsia en el departamento de Patología del Hospital Regional 20 de Noviembre durante 25 años, de 1963 a 1987. El CAVB se encontró en 82 casos, o 0.6%. La incidencia fué mayor en femeninos que en masculinos con una relación 4:1. La LV se encontró en 1261 casos ó 9.1%. En hombres la incidencia de CAVB y LV aumentó con la edad de los 60 a los 89 años ($p < 0.01$). En mujeres tal tendencia sólo se observó en la LV. La incidencia de CAVB fué significativamente mayor en los casos con LV que en aquéllos sin ella ($p < 0.01$). La LV se asoció a CAVB en 66 casos, lo que representa el 80.4%.

INTRODUCCION

El carcinoma de vesícula biliar (CAVB) fue descrito inicialmente por Maximilian de Stoll en 1777, siendo el tumor más frecuente de las vías biliares. (1-3) Su estirpe histológica más frecuente es el adenocarcinoma, contribuyendo solo el 10 al 15% otras variedades (generalmente de células escamosas y en avena). (4)

Si bien el diagnóstico del CAVB ha mejorado al progresar los procedimientos diagnósticos en imagen, un diagnóstico preoperatorio correcto es realizado en menos del 10%. (5)

El CAVB ocupa el quinto lugar dentro de los tumores del aparato digestivo en Estados Unidos de Norteamérica; en México ocupa el tercer lugar. (1,6)

Su frecuencia en la estadística mundial oscila entre el 0.55 y 6.5% (promedio 1.9%) en pacientes sometidos a cirugía de la vía biliar. (7)

Es una neoplasia de crecimiento lento y se disemina por invasión local, por lo que sus síntomas son inespecíficos y tardíos hasta que el tumor se ha extendido más allá de la capa subserosa. El diagnóstico es más frecuente que se realice durante la cirugía por una supuesta colecistitis, sin embargo, el 75% de estos enfermos tienen metastasis al momento del diagnóstico, siendo irreseccable en un 70%. (1,4)

Las mayores frecuencias son reportadas en judíos de origen europeo o americano, chilenos, indio-americanos y méxico-americanos. (8)

En los Estados Unidos de Norteamérica y Europa la frecuencia de litiasis vesicular (LV) entre los pacientes con CAVB es reportada entre 73.2 y 88.4% en piezas quirúrgicas. En material de necropsia existen pocos estudios epidemiológicos a nivel mundial reportándose una frecuencia del 0.25 al 2% de CAVB. (9) Dado este hecho se decidió determinar la incidencia de CAVB en material de necropsia de nuestro hospital así como su asociación a LV.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio retrospectivo de 25 años, de 1963 a 1987 en material de necropsia en el servicio de Patología de nuestro Hospital.

De 1963 a 1970 se contó con 664 camas censables, ocurriendo 166,067 ingresos, 10,010 defunciones y 5,334 necropsias. De 1971 a 1980 766 camas fueron censables, habiendo 259,118 ingresos, 15796 defunciones y 5,937 necropsias. De 1981 a 1987 hubo 692 camas censables, con 179,898 ingresos, 8,809 defunciones y 2,816 necropsias.

Se revisaron 14,087 protocolos de necropsias de los cuales solo 13,545 fueron útiles para el estudio. Los óbitos y los recién nacidos que fallecieron fueron excluidos del estudio por considerarse extremadamente rara la patología estudiada en este grupo de edad.

Se considero la presencia de LV cuando se demostró macroscópicamente en el interior de la vesícula uno o más cálculos durante su incisión por el patólogo excluyéndose los casos de colecistectomía (ausencia de vesícula en el cadaver). No se consideraron aquellos casos que tuvieron engrosamiento de la pared vesicular o colesterosis. La presencia de cancer de vesícula biliar se registró sólo cuando se confirmó por estudio histopatológico.

Se separaron tres grupos: 1) Litiasis Vesicular, 2) Cancer de Vesícula Biliar y 3) Cancer de Vesícula Biliar con Litiasis Vesicular. Se analizó la distribución de los tres grupos por edad y sexo. El análisis estadístico se determinó por la prueba de la X^2 .

RESULTADOS

El CAVB se encontró en 82 casos, representando el 0.6% en la población estudiada. En la Tabla I se observa la distribución del CAVB por lustro asociado o no a LV y se representa en las Figuras 1 y 2.

La distribución del CAVB por sexo fue de 66 femeninos y 16 masculinos (relación F/M: 4.1: 1 $p < 0.01$). La edad de presentación osciló entre los 30 y 100 años con una media de 65 años. La distribución por edad y sexo de los pacientes con CAVB se observa en la Figura 3.

Hubo 1,261 casos de litiasis vesicular siendo 9.1% su frecuencia. 483 (38%) correspondieron al sexo masculino y 778 (62%) femeninos (relación F/M: 1.6: 1). La edad de presentación fue de los 20 a los 100 años con una media de 60 años. La Figura 4 representa la distribución por edad y sexo de los casos con LV.

Analizando la frecuencia de LV y CAVB por edad en hombres, se encontró que la frecuencia de LV y CAVB se incrementa con la edad, lo cual se comprobó como significativa en los grupos de edad de 60 a 89 años ($p < 0.01$), así mismo la frecuencia de CAVB asociado a LV fue significativa de los 60 a los 99 años (Tabla II).

En las mujeres se observó un incremento de la frecuencia de LV en forma significativa de los 60 a los 89 años ($p < 0.01$), pero no sucedió en los casos de CAVB y los de CAVB asociado a LV (Tabla III).

En cuanto a la relación entre CAVB y LV la frecuencia de CAVB entre los casos con LV fué 3.1 veces mas alto en femeninos (7%) que en masculinos (2.2%). En los casos sin litiasis vesicular la frecuencia de CAVB fue igualmente tres veces mas alta en femeninos que en masculinos (0.09% y 0.03% respectivamente). En otras palabras la frecuencia de CAVB fue significativamente mayor en femeninos que en masculinos ($p < 0.05$) independientemente de su asociación con LV (Figura 5).

De los 1261 casos con LV el CAVB se encontró en 66 (5.2%), mientras que en 12,284 casos sin LV su frecuencia fue solo de 0.13% (16 casos), observándose así una frecuencia de CAVB 40 veces mas alta en los casos con LV que sin LV lo cual es estadísticamente significativo ($p < 0.01$) (Figura 6).

El CAVB se asoció a LV en 66 casos, lo que representa el 80.4% (Figura 7).

Tabla I

FRECUENCIA DE CAVB POR LUSTRO

PERIODO	NECROPSIAS	CAVB	CAVB	CAVB	%
		CON LV	SIN LV	TOTAL	
1963-67	2,637	25	10	35	1.30
1968-72	3,028	12	1	13	0.40
1973-77	3,409	12	0	12	0.35
1978-82	2,936	11	0	11	0.37
1983-87	1,535	6	5	11	0.71
Total	13,545	66	16	82	0.60

CAVB: Cancer de Vesícula Biliar

LV: Litiasis vesicular

**DISTRIBUCION CRONOLOGICA DE CAVB
ASOCIADO O NO A LITIASIS VESICULAR**

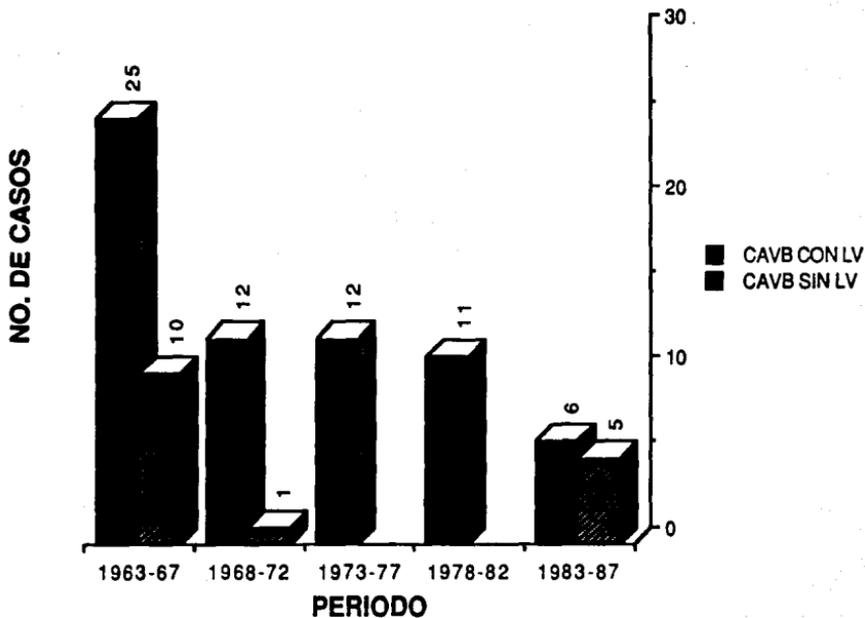


FIGURA 1

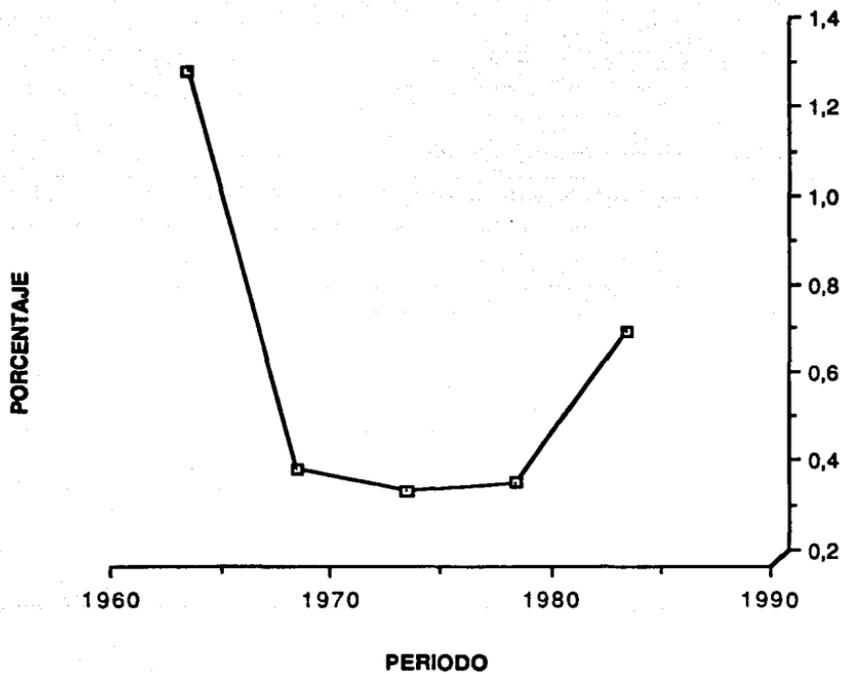


FIGURA 2

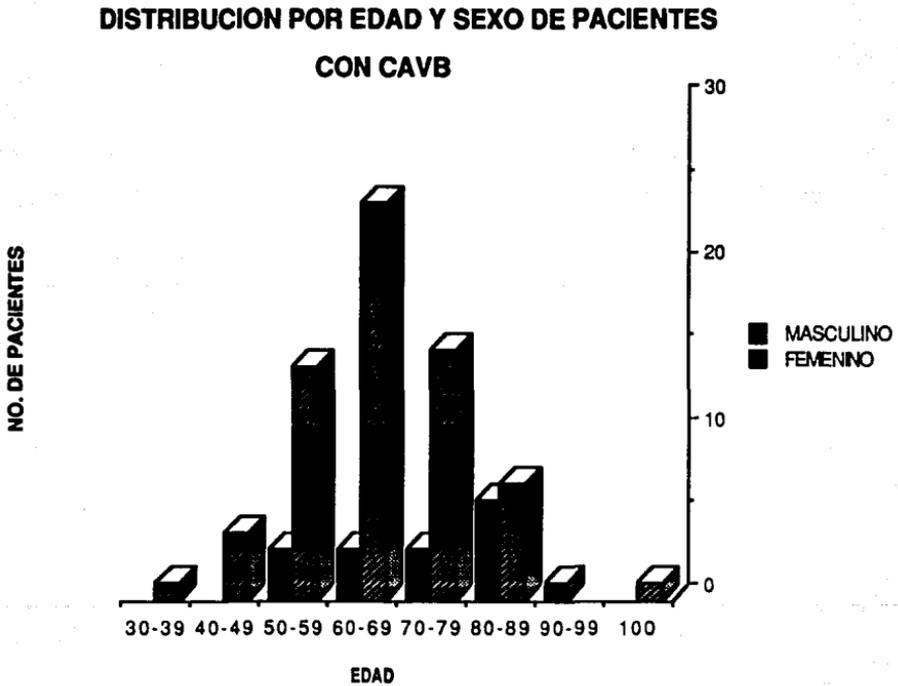


FIGURA 3

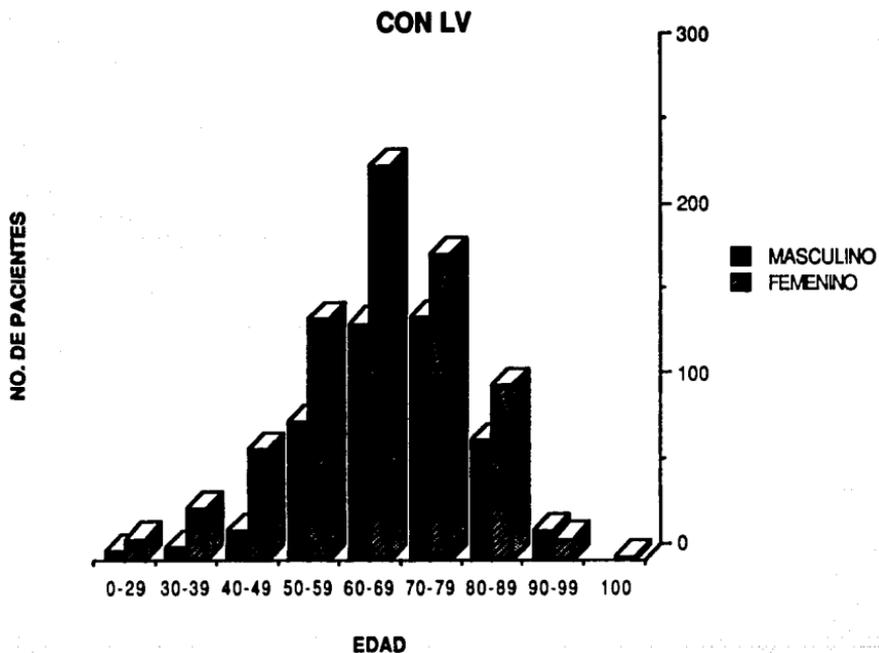
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE PACIENTES**FIGURA 4**

Tabla II

FRECUENCIA DE LV, CAVB
Y CAVB CON LV EN HOMBRES

GRUPOS DE EDAD	NUMERO DE CASOS	CAVB		
		LV	CAVB	+ LV
0-29	1,351	0.3%	0	0
30-39	325	2.5%	0	0
40-49	697	2.6%	0	0
50-59	1,330	6.1%	0.2%	2.4%
60-69	1,621	8.6%	0.1%	0
70-79	1,321	10.8%	0.2%	1.3%
80-89	346	20.2%	1.7%	7.1%
90-99	51	35.2%	1.9%	11.1%
100	3	0	0	0
Total	7,045	6.8%	0.2%	2.2%

CAVB: Cancer de Vesícula Biliar

LV: Litiasis vesicular

Tabla III

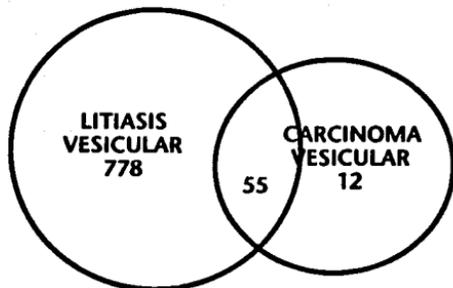
FRECUENCIA DE LV, CAVB
Y LV CON CAVB EN MUJERES

GRUPOS DE EDAD	NUMERO DE CASOS	LV	CAVB	LV + CAVB
0-29	1,304	0.9%	0	0
30-39	449	6.6%	0.2%	3.3%
40-49	809	8.0%	0.5%	4.6%
50-59	1,172	12.1%	1.2%	9.1%
60-69	1,370	16.9%	1.7%	8.6%
70-79	909	19.6%	1.6%	8.3%
80-89	404	25.0%	1.7%	2.9%
90-99	64	19.0%	0%	0
100	13	23.0%	0.7%	0
Total	6,500	12.0%	1.0%	7.0%

CAVB: Cancer de Vesícula Biliar

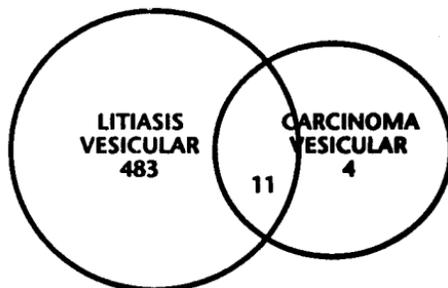
LV: Litiasis vesicular

FEMENINO



LV/CAVB = 7.0%

MASCULINO

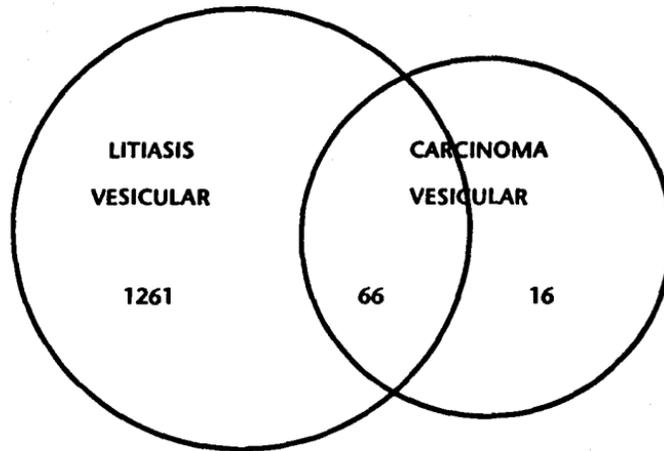


LV/CAVB = 2.2%

P < 0.05

RELACION F/M 3.1/1

FIGURA 5

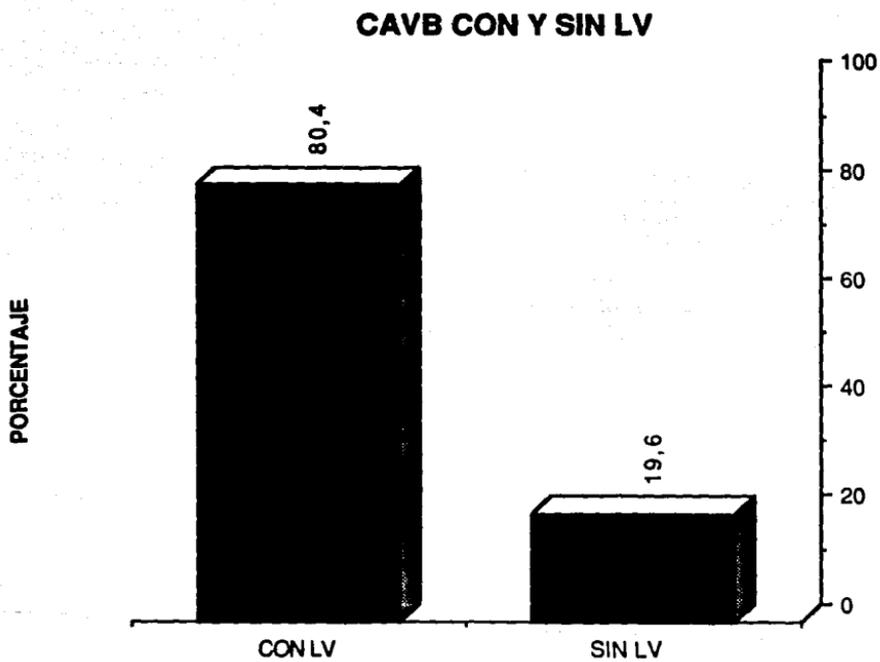


LV / CAVB CON LV = 5.2%

P < 0.01

CAVB SIN LV = 0.13%

FIGURA 6

**FIGURA 7**

DISCUSION

Análisis previos en casos de necropsia concluyen que la prevalencia CAVB es de 0.5 a 1% (16). Suarez Peñaranda reporta una frecuencia de 0.63% en una serie de 1,617 necropsias de adultos (3). Piehler reporta una incidencia de 0.55% en una serie de 55,543 casos (7) y Pizarro en el Centro Médico la Raza encontró una incidencia de 0.97% en 8582 necropsias en 1981 (15). En nuestro estudio la prevalencia fue de 0.6% semejante a lo referido en la literatura mundial anteriormente. Sin embargo, la cifra fué menor a las reportadas por Kimura 2.67% y 2.1% en 3,000 y 4,482 series de necropsias (5,9). Esto es debido a que los estudios provienen de material de grupos de edad avanzada, que son los de mayor riesgo de CAVB. En piezas quirúrgicas se reporta una incidencia que va del 1% al 2.81% (7, 12, 13, 15, 17). Piehler reporta una incidencia de 1.91% en 15 años en 57,170 cirugías de la vía biliar con un rango del 0.55% a 6.5% (7).

El sexo femenino fué afectado 4.1 veces más que el sexo masculino y el hallazgo fue semejante al de Pizarro (15). Este predominio del sexo femenino en material de necropsia también se comprueba en otros estudios aunque la relación Femenino/Masculino varía de 1.2 a 3.2 : 1 (3, 5, 7 9). En piezas quirúrgicas el predominio femenino oscila de 2.2 a 7 veces más sobre el masculino, de acuerdo a la población estudiada (1, 3, 4, 8, 12, 13, 15).

La edad de presentación osciló entre los 30 y 100 años de edad con una media a los 65 años. Esta media es semejante a la reportada

por Pieheler (7) y es menor que otras que varían entre 70.4 y 81.5 años con un rango entre 56 y 98 años (3, 5, 9, 15); esto es debido a la presencia de grupos de edad avanzada en los estudios. En piezas quirúrgicas se refiere una media entre los 62 y 72 años con un rango entre los 36 y 98 años (1, 4, 8, 11-13).

La incidencia de LV (9.1%) fue menor que la reportada por Kimura quien encuentra una incidencia de 21.4% (9). Esto es debido a que su población estudiada básicamente fue geriátrica. Hubo un predominio del sexo femenino sobre el masculino de 1.3 : 1.

En cuanto a la prevalencia de LV y CAVB por edad y sexo, el hallazgo significativo del incremento en la frecuencia tanto de LV como de CAVB en hombres en los grupos de edad de 60 a 89 años es semejante a la reportada por Kimura. Este autor no encontró tal tendencia en mujeres (9), sin embargo, en nuestro estudio la LV en mujeres si observó un aumento significativo de los 60 a los 89 años, hecho que no sucedió con el CAVB.

EL CAVB tuvo un predominio significativo en el sexo femenino de 3:1 independientemente de su asociación o no con LV y es semejante a la reportada por Kimura de 2.9:1. Esto implica la posibilidad de que estén involucrados factores relacionados al sexo en el desarrollo de CAVB (9).

Numerosos estudios clínicos documentan una estrecha asociación de LV con CAVB, incluso se reporta que piedras de 3 cm. o mas tienen mayor riesgo de CAVB que las menores (10). En los Estados Unidos y Europa la prevalencia de colecistolitiasis entre los pacientes con CAVB es reportada entre 73.2 y 88.4% (7, 8, 18-21).

En Israel se reporta una asociación de 81.3% (14) y en Japón varía entre el 54 y 76% (9, 16, 22, 23). En México Pizarro encontró una asociación de 78.3% (15). En nuestro estudio encontramos una asociación del 80.4%.

El CAVB se encontró en el 5.2% de los casos con LV y esta cifra fue significativamente mayor que el 0.13% entre los casos de CAVB sin LV (40 veces más). Esta diferencia también se observa en otros estudios aunque de menor intensidad. Kimura encontró una incidencia 6 veces mayor y Cooke de 15 veces más (9, 24).

Estos resultados sugieren que la LV puede ser un factor de riesgo para el CAVB; la asociación es muy fuerte y consistente en todos los estudios. Otros factores de riesgo con tal intensidad, sexo femenino y grupo étnico, son probablemente mediados por la LV. El trauma crónico y la inflamación de la mucosa de la vesícula biliar causado por la Litiasis puede ocasionar displasia epitelial con progresión al carcinoma. Sin embargo, dado que menos del 1% de pacientes con LV desarrollan cancer y 20% de los pacientes con CAVB no tienen antecedentes o evidencia de LV, posiblemente existan en el huésped factores cocarcinogénicos que aumentan significativamente el riesgo de desarrollar CAVB en personas con LV (7, 8).

CONCLUSIONES

- La prevalencia del CAVB en material de necropsia fue de 0.6%.
- La incidencia fue mayor en femeninos que en masculinos 4:1.
- El predominio femenino permanece 3 a 1 independientemente de su asociación o no a LV.
- La edad media de presentación fue de 65 años.
- La prevalencia de LV en material de necropsia fue de 9.1%.
- En hombres la incidencia de CAVB y LV aumenta en forma significativa de los 60 a los 89 años. En mujeres solo aumenta la incidencia de LV.
- La prevalencia de LV en los casos de CAVB fue de 80.4%.
- La incidencia de CAVB fue significativamente mayor en los casos con LV que en los casos sin litiasis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Silk Y. N., Douglass H. O., Nava H. R, Driscoll D. L. Y Tartarian G. Carcinoma of the Gallbladder. The Roswell Park Experience. Ann Surg. 1989; 210:751-757.
- 2.- Aldridge M. C., Bismuth H. Gallbladder cancer: the polyp-cancer sequence. Br. J. Surg. 1990;77:363-364.
- 3.- Suárez J. M., Armal F., Alvarez A. y cols. Carcinoma de vesícula biliar. Presentación de los hallazgos de una serie de piezas quirúrgicas y casos de autopsia. Rev Esp. Enf. Ap. Digest. 1989; 76:13-17.
- 4.- Friedman M. D., Wheeler W. E. Cancer of the Gallbladder. Southern Medical Journal 1990; 83:485-486.
- 5.- Kimura W., Nagai H., Kuroda A., Morioka Y. Clinicopathologic Study of Asymptomatic Gallbladder Carcinoma Found at Autopsy. Cancer 1989;64:98-103.
- 6.- Villalobos J. P., Pelaez C., Boon R. A. y cols. Revista de Gastroenterología de México 1990; 55:17-24.
- 7.- Piehler J. M. and Crichlow R. W. Primary Carcinoma of the Gallbladder. Surg. Gynecol. Obstet. 1978; 147:929-942.

- 8.- Diehl A. K. Epidemiology of Gallbladder Cancer: A Synthesis of Recent Data. *JNCI* 1980; 65:1209-1214.
- 9.- Kimura W., Shimada H., Kuroda A., Morioka Y. Carcinoma of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Duct in Autopsy Cases of the Aged, with Special Reference to Its Relationship to Gallstones. *Am. J. Gastroenterol. Inter. Journ. Epidemiol.* 1989; 4:386-390.
- 10.- Lowenfels A. B., Walker A. M., Althaus D. P., Townsend G. and Domellof L. Gallstone Growth, Size, and Risk of Gallbladder Cancer: An Interracial Study. 1989; 18: 50-54.
- 11.- Aretxabala X., Roa I., Araya J. C. y cols. Operative findings in patients with early forms of gallbladder cancer. *Br. J. Surg.* 1990. 77: 291-293.
- 12.- Cerdán F. J., Díez M., Sanz M. y Balibrea J. L. Cancer primitivo de vesícula biliar. *Rev Clin Esp* 1987; 180:304-308.
- 13.- Kelly T. R., Chamberlain T. R. Carcinoma of the Gallbladder. *Am J Surg* 1982; 143: 737-741.
- 14.- Hart J., Shani M. and Modan B. Epidemiological Aspects of Gallbladder and Biliary Tract Neoplasms. *Am. J. Pub. Health.* 1972; 62: 36-39.

- 15.- Pizarro A. M., Gutiérrez C., Valenzuela J., Beltrán J., Ayala A. Carcinoma de la Vesícula Biliar. Estudio Epidemiológico en Necropsias y Piezas Quirúrgicas. Rev de Gastroent. de Mex. 1981; 46.
- 16.- Kameda H., Ishihara F., Shibata K. y cols. Cholelithiasis and Carcinoma of Gallbladder. Biliary Tract Pancreas 1981; 2:1621-1626.
- 17.- Gradisar I. A., Kelly T. R. Primary Carcinoma of the Gallbladder. Arch. Surg. 1970. 100: 232-235.
- 18.- Arminski T. C. Primary carcinoma of the gallbladder: A collective review with the addition of twenty-five cases from the Grace Hospital, Detroit, Michigan. Cancer 1949; 2: 379-398.
- 19.- Fraumeni J. F. Jr. Cancer of the pancreas and biliary tract: Epidemiological considerations. Cancer Res 1975; 35: 3437-3446.
- 20.- Hart J., Modan B., Shani M. Cholelithiasis in the aetiology of gallbladder neoplasms. Lancet 1971; 1:1151-1153.
- 21.- Ohlsson E. G., Aronsen K. F. Carcinoma of the gallbladder. A study of 181 cases. Acta Chir Scand 1974; 140: 475-480.

- 22.- Yokoyama I., Mochinaga M., Tashiro M, et al. Clinical study on carcinoma of the gallbladder. Biliary Tract Pancreas 1981; 2:179-191.

- 23.- Morioka Y., Wada Y., Kuroda A. et. al. Results of surgical treatment for cancer of the gallbladder. Gastroenterol Surg 1985; 8: 434-441.

- 24.- Cooke L., Jones F. A., Keech M. K. Carcinoma of the gallbladder. Lancet 1953; 2: 585-587.