

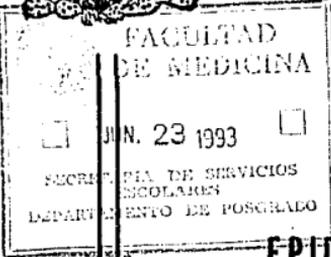
11209 25 20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL
CENTRO MEDICO LA RAZA
IMSS

HOSPITAL REGIONAL No. 25
IMSS



**EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE LA
VESICULA BILIAR**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO GENERAL

P R E S E N T A
DR. HUGO FERNELIO FALLA CASANOVA

DIRECTOR DE TESIS :
DR. SAMUEL SENTIES CARVAJAL

ASESORES DE TESIS :
DR. JOAQUIN URIARTE GALVAN
DRA. GRACIELA ZERMEÑO GOMEZ



MEXICO, D. F., FEBRERO DE 1993

**YESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.
Hipótesis.	1
Tipo de estudio.	2
Objetivos.	3
Antecedentes Científicos.	4
Planteamiento del Problema.	10
Material y Métodos.	13
Identificación de Variables.	15
Método estadístico.	16
Consideraciones éticas.	17
Recursos y Factibilidad.	18
Difusión de Resultados.	19
Resultados.	20
Discusión.	23
Protocolos.	26
Hojas de Recolección de Datos.	28
Tablas y Gráficas.	31
Bibliografía.	49

HIPOTESIS.

HIPOTESIS GENERAL.

El número de cánceres de la vesícula biliar se ha incrementado. Si bien este tipo de cáncer continúa siendo de etiología desconocida, tiene factores asociados que pueden ser identificados, que servirán en un momento dado, para realizar un diagnóstico oportuno.

TIPO DE ESTUDIO.

Retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

OBJETIVO PRIMARIO:

- Determinar la frecuencia de presentación del cáncer de la vesícula biliar, en nuestro medio.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Conocer la distribución del cáncer de la vesícula biliar, por grupos de edad y sexo.
- Conocer los tipos histológicos, por orden de frecuencia, del cáncer de la vesícula biliar, en nuestro medio.
- Comparar las estadísticas obtenidas de nuestro universo de trabajo, con las reportadas en diversas fuentes a nivel nacional.
- Identificar los probables factores etiológicos y los fenómenos acompañantes del cáncer de la vesícula biliar.
- Con base en los resultados obtenidos, y de acuerdo a la revisión de diversas fuentes bibliográficas, establecer un protocolo para identificación de los pacientes que pudieran desarrollar cáncer de la vesícula biliar, e idear métodos para el diagnóstico temprano y el tratamiento profiláctico, si este se considerara posible.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

Es bien conocido el temor que implica, el diagnóstico de cáncer, el cual invoca imágenes de sufrimientos y muerte; el cáncer de la vesícula biliar, no escapa a esta visión apocalíptica. Este tipo de cáncer fué descrito por primera vez, por Stoll en 1971 (1,2), existiendo en la actualidad numerosos reportes que lo refieren como poco común, a pesar de esto, es el más frecuente del tracto biliar (1-7), y ocupa el 5o lugar de presentación entre los cánceres del tubo digestivo según trabajos de los Estados Unidos (2, 4, 7-9), mismo país, en que se detectan 6,600 nuevos casos cada año, que corresponden casi al mismo número de muertes (2,8), y calculándose una frecuencia de 2.5 X100,000 residentes; en autopsias, se reporta del 0.18 a 0.81% (8,10). Se ha comprobado que tiene una distribución geográfica, en Chile es la segunda causa de muerte, por tumores digestivos, y la tercera causa de muerte por tumores generales (3, 11, 12); en Bolivia, tiene una frecuencia similar (11), en México, también es un cáncer frecuente, y según algunas estadísticas, sólo es superado por cáncer de estómago, según su presentación en tubo digestivo (13-16). En cuanto a la raza, se ha encontrado una frecuencia 6 veces mayor en indios estadounidenses del sudeste (tribu Pima), en comparación con la población no india (10, 17). También se ha descubierto una frecuencia mayor, entre japoneses-americanos, y México-americanos (18,19). Se presenta más frecuentemente en el sexo femenino, con una relación de 3-4:1 (8,10,20,21). En cuanto a religiones, se ha encontrado, una mayor frecuencia, entre la religión católica (20). La edad también se considera un factor importante, ya que su presentación, aumenta con la edad, con la mayor frecuencia entre la séptima y octava décadas de la vida, y con promedio de 62.5 años (10,21), con el 80% de los casos, posterior a los 50 años de edad (8,22).

Como en otros tipos de cánceres, no se ha podido determinar el factor etiológico (10), pero se han considerado ciertos factores predisponentes, como la litiasis vesicular, encontrada desde un 60 a un 80% de los casos (1,4,8,20-22,24-28), siendo directamente proporcional, con el tamaño y la multiplicidad de los cálculos, ya sea por mayor traumatismo, o por duración de la litiasis (20), también se ha descubierto que la sociación es mayor, cuando los cálculos biliares son de colesterol, que involucraría

entonces a factores dietéticos, que finalmente condicionarían una bilis sobresaturada (20-22); sin embargo, el hecho de que por lo menos un 25% de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar, no tengan antecedentes de cálculos biliares, se opone a la probable relación causa-efecto antes mencionada (9,27,29), más aún, se sabe de sujetos, que permanecen asintomáticos, a pesar de ser portadores de cálculos biliares, por espacios de tiempo de los 10 a los 25 años, y que tampoco desarrollan cáncer (10). Otros factores asociados, si bien menos consistentes, son: la presencia de vesícula en porcelana, la colitis ulcerativa crónica inespecífica, una unión pancreatobiliar anómala, pólipos vesiculares benignos y carcinogénicos como las nitrosaminas y el metilcolantreno (1,7,10,30-35), y no se ha logrado establecer una relación con el tabaquismo y el alcoholismo, al contrario de lo que sucede en otros tipos de cánceres (20).

El tipo histológico más frecuente del cáncer de la vesícula biliar, es el adenocarcinoma, con una frecuencia del 82 al 94%, seguido en orden decreciente por el carcinoma de células escamosas, el carcinoma indiferenciado, el adenoacantoma, el carcinoma "in situ", lesiones de origen epitelial (rabdomyosarcoma, fibrosarcoma, leiomyosarcoma, y linfoma) y el melanoma maligno (4,5,8,10,20,21,36-38). Los cambios histopatológicos que llevan a una lesión a convertirse en cáncer, han sido propuestos con la siguiente secuela, hiperplasia epitelial a hiperplasia atípica (displasia), a carcinoma "in situ", a adenocarcinoma, que podría ser polipoide, o con engrosamiento de la pared, en forma difusa, del órgano, con o sin extensión al hígado o a tejidos adyacentes (6,13,39). También se ha propuesto que la displasia, y el posterior adenocarcinoma, surge de la metaplasia epitelial, que es comúnmente derivada de la inflamación crónica de la vesícula (6).

El cáncer de la vesícula biliar se disemina por vía linfática, vascular, neural, intraperitoneal, intraductal y por extensión directa (10,40); la linfa de la vesícula biliar drena desde los plexos intramurales, hacia los ganglios linfáticos situados a lo largo de la trayectoria de los conductos biliares, hasta llegar a los ganglios peripancreáticos duodenales superiores y posteriores, y a continuación a la cadena periaórtica, por lo tanto, la linfa pasa por una región situada a lo largo del lado derecho del colédoco, por lo que aparecen metástasis tempranas a nivel del ganglio cístico y los pericoleductales y posteriormente a los periaórticos. Al momento del diagnóstico, las metástasis ganglionares, se encuentran presentes hasta en el 75% de los casos, y el 50% de los tumores que han invadido la serosa, tendrán ganglios linfáticos positivos. El drenaje

venoso de la vesícula biliar es hacia el hígado y hacia la vena porta (10), y por este tipo de drenaje, las metástasis son en el 66% a la rama derecha de la porta intrahepática, 28% a las ramas derecha e izquierda, y el 6% a la izquierda (41). La invasión es más rápida en forma local y por vía linfática, que por vía sanguínea (41). La invasión intraperitoneal, produce afección del hígado, estómago, duodeno, colon o pared abdominal, con formación ocasional de fistulas. La invasión intraductal es conducta característica de las neoplasias de tipo histológico papilar (7,10,41).

Según la Sociedad Japonesa de Cirugía Biliar (3,11,41), macroscópicamente los tumores de la vesícula biliar, se clasifican en:

- A.- Papilares: Tumores que se proyectan hacia la luz, y en los que se distingue un pedículo.
- B.- Nodulares: Tumores que no poseen pedículo.
- C.- Papilares Infiltrativos: Que son tumores papilares con datos de infiltración.
- D.- Nodulares Infiltrativos: Los tumores nodulares, con datos de infiltración.
- E.- Infiltrativos: Aquellos tumores que tengan engrosamiento difuso de la pared.

Para la clasificación por estadios, se utiliza actualmente la clasificación propuesta por Moran y Nevin (8,10,42):

- I.- Tumor localizado a la mucosa.
- II.- Tumor que penetra la muscularis.
- III.- Tumor que invade todas las capas.
- IV.- Tumor con metástasis al ganglio cístico.
- V.- Tumor con metástasis o invasión a hígado, órganos adyacentes o distantes.

Los tumores en etapas I y II, se consideran como tempranos, y potencialmente curables (4,8).

El transcurso clínico de la enfermedad, generalmente es silencioso y cuando es evidente, por lo regular ya se encuentra en etapas no curativas. La sintomatología inicial es vaga, presentándose dolor, náusea y vómito, pérdida de peso, anorexia, ictericia y distensión abdominal, entre otros. A medida que avanza el padecimiento, se presentan los signos que indican una enfermedad maligna de las vías biliares, como son, ictericia, pérdida de peso, dolor, astenia, adinamia, prurito o que denotan invasión a otros órganos (2,3,8,10,11,18,20). El diagnóstico prequirúrgico se realiza en menos del 10% de los casos (10,22), y en la mayoría de los casos, el diagnóstico se lleva a cabo al momento de la cirugía, o al estudio anatomopatológico (3,4,8,10,41).

Dentro de los métodos de diagnóstico, el Ultrasonido ayuda a detectar patrones de presunción como, litiasis vesicular, engrosamiento de las paredes del órgano, o tumores polipoides que obstruyan la luz vesicular (3,10,18,29). La Tomografía Axial Computarizada, también brinda algunos datos, sin embargo, no en etapas tempranas (10,44,45,46). Además de estos dos métodos diagnósticos, la introducción de la Resonancia Magnética Nuclear se están ofreciendo oportunidades para el diagnóstico en forma temprana. La angiografía selectiva es un método invasivo, con un mayor grado de precisión diagnóstica, sin embargo, no es usado en forma rutinaria para establecer el diagnóstico (10,47,48). En años recientes se han reportado casos de diagnósticos realizados a través de punción con aguja para citodiagnóstico (10,18,49,50). Los estudios contrastados de la vías biliares, pueden dar datos de obstrucción o compresión de las mismas, pero no son útiles para el diagnóstico de cánceres en etapas tempranas (10,18). Con el auge actual de la Cirugía Laparoscópica, han surgido reportes iniciales de diagnósticos en etapas tempranas, sin embargo habrá que esperar que se adquiera, con el tiempo, una mayor experiencia (50,51). Desgraciadamente, es necesario afirmar, que a pesar de los avances tecnológicos en los métodos de diagnóstico, el cáncer de la vesícula biliar, es aún uno de los cánceres, en que las oportunidades de lograr un diagnóstico en etapas iniciales, son frustrantemente bajas (3,4,8).

Los estudios de laboratorio, tampoco son de gran ayuda para el diagnóstico, proporcionando sólo datos muy generales, como serían la elevación leucocitaria mínima, o una elevación moderada en los niveles de fosfatasa alcalina, sin embargo, cuando estos datos se consideran significativos, es porque la patología ya se encuentra en una etapa avanzada, y traduce el grado de afección ocasionada por la misma, ya sea en el hígado, sobre las vías biliares, o bien en un órgano metastático (3,5,41).

En cuanto al tratamiento, debemos mencionar que la única oportunidad de curación, es la cirugía, en etapas tempranas, sin embargo es muy importante identificar pacientes con alto riesgo de adquirir este tipo de cáncer, como son aquellos que cursan con enfermedad litiasica, siendo ya un consenso general, la necesidad de someter a colecistectomía a estos pacientes, como un método preventivo para el desarrollo del cáncer (8,10,41,52). Durante una intervención quirúrgica en donde se extirpe la vesícula biliar, se debe adoptar como protocolo perioperatorio, la apertura de la misma para observar la mucosa, y enviar a estudio transoperatorio cualquier anomalía sospechosa. Si el diagnóstico es de cáncer, se debe evaluar la profundidad de

penetración de la lesión, para determinar la conducta a seguir, la cual debe de ser: 1.- Si sólo hay invasión a la mucosa, la colecistectomía, será suficiente (8,10,13). 2.- Si hay penetración hasta la serosa o al ganglio cístico, además de la colecistectomía, se debe practicar resección en cuña, de la zona adyacente al lecho vesicular, con límites de 3 a 5 cms, acompañándose de disección radical ganglionar, extirpando todos los ganglios a lo largo del colédoco, y de la región pancreaticoduodenal (primer y segundo relevos) (3,10,11). 3.- Si el resultado se establece en el estudio anatomopatológico definitivo, y hay evidencia de extensión tumoral, más allá de la mucosa, es necesario reintervenir, para completar la colecistectomía radical ampliada. Durante la intervención también se recomienda practicar exploración de las vías biliares, y en caso de encontrarse con metástasis, se realizará sólo un procedimiento paliativo (8). Se han reportado padecimientos más extensos, como lobectomía hepática derecha, la cual trae como consecuencia, una mayor morbimortalidad, y en las diferentes series no se ha demostrado un gran beneficio, por lo que no se recomienda este procedimiento (19,21,28).

Es necesario tener presente, que de las vesículas extirpadas en forma electiva, que se envían a estudio anatomopatológico, se puede encontrar una frecuencia de cáncer del 1 al 5% (4,10,11,21), por lo que se debe estar preparado para actuar adecuadamente, y lograr lo mas beneficioso para el paciente (53,54).

Los tratamientos a base de radioterapia, pueden proporcionar alivio del dolor y disminución de la ictericia (8,10,53), mientras que la quimioterapia, no ha probado ser de gran utilidad (8,10).

En algunos reportes, se ha concluido que el tratamiento óptimo para el cáncer de la vesícula biliar, teniendo en cuenta la clasificación de Moran y Nevin (8,10,42,55) es:

Estadio I: Colecistectomía, la cual podrá ser suficiente en la mayoría de los casos, pero se debe considerar la resección en cuña del lecho hepático.

Estadios II, III y IV: Colecistectomía radical ampliada, con marcaje con grapas. Se debe considerar radioterapia, y quimioterapia.

Estadio V: Procedimiento quirúrgico paliativo, si es posible. Se recomienda radioterapia paliativa o quimioterapia.

Se considera incurable, si hay invasión de la serosa.

A pesar del auge tecnológico, el pronóstico continua siendo malo, no existiendo cambios en las tasas de supervivencia (2-4,8,10,20,22,54). Habitualmente el tumor es irreseccable, al momento de la intervención quirúrgica, del 70 al 80% de los casos (2,3,8,41), muchos opinan que el curso no se modifica a pesar de cirugías extensas (19,21,28,56), y el promedio de supervivida, una vez confirmado el diagnóstico, es menor a 6 meses, con una supervivida global a 5 años, de 4.1 a 5%, y a un año, de 11.8% (8,10,18,21,52), y por estadios, un promedio de supervivida de 22 meses para el II, de 13 meses para el III, de 5.3 meses para el IV y de 5.9 meses para el V (8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente se considera al cáncer como uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, si bien en México, no existen todos los elementos epidemiológicos y estadísticos para medir el impacto del cáncer, parece ser que este padecimiento ya es uno de los principales problemas de salud, pero para lograr definir este problema, es necesario la elaboración de estudios estadísticos y epidemiológicos bien elaborados y que aporten datos que sirvan para establecer en forma clara la distribución del cáncer y su magnitud.

En México las estadísticas han sido fragmentadas y mal definidas, y aunado a esto, no existen estudios epidemiológicos que permitan elaborar hipótesis de las etiologías más frecuentes de los diversos cánceres. El problema es aún mayor debido a que en México, las cifras de morbilidad y mortalidad provienen de fuentes diferentes, que utilizan una metodología, y a veces, una nomenclatura diferente. Estas cifras pueden obtenerse de diversas dependencias: Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI/SPP), la Dirección General de Estadística (SPP), la Dirección General de Información y Estadística (SS) y la Dirección General de Epidemiología (SS). Por otra parte, las cifras de morbilidad se obtienen principalmente de la Dirección de Estadística de la SS y de diferentes instituciones y dependencias como el Hospital de Oncología (IMSS), el Hospital General de México y el Hospital Juárez (SS), el Hospital de Cancerología y diversos grupos de trabajo formados por la Academia Nacional de Medicina.

Las estadísticas de las causas de mortalidad, provienen por lo general de certificados médicos de defunción. Este dato es poco confiable ya que la mayoría de estos certificados son elaborados por médicos que atienden o visitan al paciente en el momento de la agonía, o que extienden el certificado después que ha ocurrido la muerte del sujeto; por este motivo sabemos bien que los diagnósticos que se emiten, carecen de fundamento clínico y representa sólo, en el mejor de los casos, una aproximación de la enfermedad que tuvo el sujeto en cuestión. Los únicos certificados de defunción, bien fundamentados, son los que se expiden cuando el paciente muere en un centro hospitalario y particularmente cuando a éste se le practica una autopsia.

En 1982 se creó en la Dirección de Epidemiología de la Secretaría de Salud, una dependencia para organizar el Registro Nacional del Cáncer, con una metodología moderna y con apoyo de los organismos internacionales. Esta dependencia se dió a las tareas de recolectar los datos dispersos en toda la República Mexicana, y de obtener un informe periódico de todos los centros oncológicos y hospitalarios del país, para concentrar la información y realizar los estudios estadísticos y epidemiológicos pertinentes. Hasta el momento no se disponen de datos completos.

La epidemiología es aquella disciplina encargada de investigar los factores relacionados con la ocurrencia de la enfermedad en grupos de personas. Comprende el estudio de las poblaciones, tanto de enfermos como de sanos, y de sus interrelaciones en un conjunto ambiental similar. Aunque la epidemiología es una disciplina y constituye una especialidad médica, muchos la consideran sólo un método para el estudio de la causa y evolución natural de las enfermedades infecciosas y parasitarias, si bien rindió frutos espectaculares. Esta metodología se extendió después a padecimientos no infecciosos, incluyendo a aquellos de tipo degenerativo, crónico o neoplásico.

Los propósitos fundamentales de los estudios epidemiológicos sobre el cáncer, son el descubrimiento de las causas del cáncer y la búsqueda de métodos preventivos eficaces.

Algunos autores con datos sujetos a su comprobación estadística y epidemiológica, han mencionado mayores frecuencias de cáncer de vesícula, y tomando en cuenta que la mayoría de los casos se diagnostican cuando no existe oportunidad de ofrecerle al paciente la oportunidad de un tratamiento curativo, es necesario iniciar estudios epidemiológicos, intentando establecer programas que faciliten el diagnóstico temprano, y aumenten las probabilidades de ejercer un procedimiento terapéutico que resulte curativo.

El Hospital Regional No 25 del IMSS, situado en la zona oriente del Distrito Federal, en colindancia con el Estado de México, y particularmente con Ciudad Netzahualcoyotl, atiende a una población derechohabiente de 1,150,000 personas, las cuales forman un grupo heterogéneo, con un gran índice de inmigración. Es frecuente la atención de pacientes con enfermedades de la vesícula biliar, y cabe mencionar que del total de piezas quirúrgicas enviadas para su estudio al Departamento de Anatomía Patológica, el 9.6% corresponden a este órgano. El cáncer de la vesícula biliar, ha sufrido un incremento en la frecuencia de presentación, por lo que creemos necesario iniciar el estudio epidemiológico del cáncer de la vesícula biliar, para establecer estadísticas propias,

tratar de identificar las posibles causas y factores asociados y establecer protocolos dentro del Departamento de Cirugía, basados en nuestra estadística, así como en estadísticas nacionales y trabajos internacionales, para identificar pacientes de alto riesgo para adquirir este tipo de cáncer y tratar de establecer terapéuticas más oportunas, que brinden posibilidades de curación.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron todos los reportes del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Regional No 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, de las piezas quirúrgicas enviadas para su estudio, durante los 22 años de servicio del mismo (1970-1992).

Se consideraron para su análisis, los siguientes indicadores:

- El número total de piezas quirúrgicas enviadas para su estudio.
- El número total, de diagnósticos de cáncer, anotando: el órgano de origen, el tipo histológico, la edad y el sexo del paciente, para elaborar tablas de frecuencia y comparativas.
- El número de las colecistectomías efectuadas.
- El número de cánceres de la vesícula biliar, desglosando la edad, el sexo, el probable factor etiológico, y el tipo histológico.

Las laminillas, presentes en el archivo histológico del Departamento de Anatomía Patológica, fueron revisadas por el mismo patólogo, para corroborar el diagnóstico.

Se buscó el mayor número de expedientes clínicos, en el archivo del Hospital, para completar los datos, y para su revisión en caso de dudas.

Los resultados fueron analizados, por medio de gráficas de barras y de tendencia, así como con porcentajes y promedios, para saber si la frecuencia del cáncer de la vesícula biliar, se ha incrementado, los grupos de edad en los que se presenta más frecuentemente y los tipos histológicos, para posteriormente ser comparados con los de cifras nacionales, las cuales fueron obtenidas de los reportes del Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI/SPP), Registro Nacional del Cáncer, de la Dirección General de Estadística (DGE/SS), La Dirección General de Estadística (DGE/SPP) y de la Dirección General de Información y Estadística (DGIE/SS).

Basado en los resultados obtenidos, se elaboró un protocolo de identificación y diagnóstico temprano, con recomendaciones, para los pacientes que se consideraron en riesgo de adquirir cáncer de la vesícula biliar.

IDENTIFICACION DE VARIABLES.

VARIABLES DEPENDIENTES.

- 1.- Edad.
- 2.- Sexo.
- 3.- Enfermedades de la vesícula biliar.
- 4.- Diagnóstico histopatológico.
- 5.- Estadificación clínica.
- 6.- Estadificación anatomopatológica.

VARIABLE INDEPENDIENTE.

- 1.- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de la vesícula biliar.

METODO ESTADISTICO.

Estadística descriptiva, con gráficas de barras, curvas de tendencia, y porcentajes.

CONSIDERACIONES ETICAS.

De acuerdo con la Ley de Salud, se publicará la información, sólo con fines de enseñanza y divulgación científica de los resultados. No son necesarias autorizaciones especiales de los pacientes o familiares, ya que este es un estudio retrospectivo y observacional.

RECURSOS DE FACTIBILIDAD.

RECURSOS HUMANOS.

- 1.- El personal del Hospital, asignado al cuidado de los pacientes.
- 2.- El personal de Archivo del Servicio de Anatomía Patológica.
- 3.- El personal del Servicio de Archivo Clínico.

RECURSOS MATERIALES.

- 1.- Los necesarios para el diagnóstico y tratamiento habituales de los pacientes estudiados.
- 2.- Los registros de estudios, laminillas y reportes del Servicio de Anatomía Patológica.
- 3.- Los expedientes clínicos.

DIFUSION DE RESULTADOS.

Se pretende difundir los resultados en una Revista Médica, de tiraje internacional, reconocida por el Index Medicus. También se desea la presentación del trabajo, en el Congreso de Cirugía General, que se llevará a cabo en la Ciudad de Guadalajara, Jal., lo anterior tomando como base el trabajo llevado a cabo para la realización de esta tesis.

RESULTADOS.

Se revisaron todos los reportes de los estudios emitidos por el Departamento del Servicio de Anatomía Patológica, así como los expedientes que pudieron ser localizados en el archivo, abarcando los 22 años de servicio del Hospital Regional No 25 del IMSS., desde Enero de 1970 a Diciembre de 1992. Es necesario consignar, que el Hospital, debido a trabajos de remodelación, permaneció cerrado de Enero de 1987 a Agosto del mismo año.

El número total de piezas quirúrgicas enviadas para su estudio, fueron 91122, en la figura 1, se muestra la distribución de casos por año, y en la 2, la gráfica de tendencia, la cual es descendente.

Se encontraron 2868 casos de cáncer, la distribución por años, se encuentra en la figura 3, en la 4, la curva de tendencia, que al contrario de lo sucedido con las piezas quirúrgicas, se muestra en ascenso. Los cánceres más frecuentes, agrupados de acuerdo al sexo, se encuentran en las tablas 1, 2 y 3. En la población general, el cáncer más frecuentemente encontrado, fué el de próstata, ocupando el cáncer de la vesícula biliar, el 5o lugar. En el sexo masculino, evidentemente el cáncer de próstata ocupó el primer lugar, correspondiéndole al cáncer de vesícula biliar, el lugar 11. En cuanto al sexo femenino, es importante mencionar, que si se incluyen los reportes de citologías, el más frecuente es el cáncer cérvico-uterino, pero si sólo tomamos en cuenta las piezas quirúrgicas, el de mayor presentación, será el de la vesícula biliar. Otro dato importante, es que en el Hospital, hasta hace seis meses aproximadamente se inició un programa para el tratamiento quirúrgico de los cánceres de mama, por lo que esta patología no arroja las cifras que poseen estadísticas generales, nacionales e internacionales.

Durante el período de estudio, se realizaron 8775 colecistectomías, la gráfica que muestra la distribución por años, se encuentra en la figura 5, y la curva de tendencia, la cual es descendente, en la 6.

El número de cánceres de vesícula, fue de 163, las figuras 7 y 8, muestran la distribución por años, y la curva de tendencia, que es ascendente.

De los 163 casos de cáncer de la vesícula biliar, 143 fueron del sexo masculino (87.7%), y 20 del femenino (12.3%), con una relación de 7.15:1. El paciente de menor edad fué de 30 años, y el de mayor de 92 años, con un promedio de edad de 60 años. El 77.3% de los pacientes fueron mayores de 50 años. La distribución por grupos de edad, se muestra en la figura 9.

En las estadísticas nacionales, se reportan en forma conjunta los cánceres de vesícula y vías biliares, con los cánceres de las vías biliares, lo que ocasiona que las estadísticas no sean del todo exactas.

El reporte del Registro Nacional del Cáncer (DGE/SS) en relación al cáncer de la vesícula y vías biliares, reporta 1869 casos en el Distrito Federal en los años de 1982 a 1988, no revelándose como muy frecuente, ya que ocupó los lugares del 18 al 25 en forma alternativa. Fueron 431 en el sexo masculino y 1437 en el femenino, con un caso en que no se registró el sexo, siendo la relación de 3.3:1. En su agrupación por edad, es evidente que la frecuencia de presentación, aumenta en forma importante a partir de los 45 años, y presentándose con mayor frecuencia entre los 60 y 64 años. De acuerdo al reporte por instituciones, el IMSS (36.86%), la SS (27.55%) y el ISSSTE (14.92%), son las que más casos reportan de estos tipos de cáncer.

No se encontraron reportes de casos de cáncer de vesícula y vías biliares en los Estados de la República Mexicana, pero sí, el reporte de Mortalidad de los años de 1986 y 1987, siendo el Distrito Federal y los Estados de Veracruz, México y Jalisco, los que más muertes reportan por este tipo de cáncer.

Como factores asociados, se encontraron 103 casos con litiasis (63.19%), en 59 (36%) no se encontró el dato exacto en relación a la existencia de enfermedad litíáica, en algunos casos, sólo se trató de reporte de biopsias, y en otros, no se encontró mención alguna en la descripción por el Departamento de Patología o en el expediente. En dos casos (1.2%), se encontró colecistitis xantogranulomatosa, y en uno de estos, también existió litiasis. (Figura 11).

En cuanto a la extensión del tumor, en 11 (6.7%) se encontró limitado a la mucosa, 5 de ellos consignados como "in situ", en 18 (11%) se encontró afectando hasta la muscular, en 50 (30.6%) afectando hasta la serosa, en 66 (40.5%) se reportó como metastásico. Con esto el 71.1% de los casos, se consideran como avanzados. En 18

casos (11%), no se mencionó la extensión tumoral, en algunos casos correspondieron a biopsias. (Figura 12).

En cuanto a la estirpe histológica, 140 (85.9%), fueron reportados como adenocarcinomas, 14 (8.8%) como adenoacantomas, 3 (2.3%) lo fueron, como adenocarcionama papilar, y 5 (3.0), como carcinoma "in situ", figura 10.

De acuerdo al Registro Nacional del Cáncer (DGE/SS), en 1988, el tipo histológico predominante fué el adenocarcinoma (75.9%), seguido por el adenocarcinoma papilar (7.2%), y el carcinoma adenoescamoso (3.3%); no consignando la frecuencia de carcinomas "in situ".

DISCUSION.

En el mundo, la frecuencia de presentación del cáncer se ha incrementado, fenómeno al cual México no ha escapado; a pesar de esto, no ha sido considerado como un problema general de salud, y el estudio del mismo a nivel estadístico, aún cuenta con grandes deficiencias (57). En el Hospital Regional No 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, también hemos observado un aumento de la frecuencia de presentación, de los padecimientos oncológicos, por lo cual, decidimos realizar este trabajo de investigación, para comprobar si nuestras apreciaciones tenían una base de sustentación cierta, así como para iniciar el estudio epidemiológico de uno de los cánceres más frecuentemente vistos en el Hospital.

Posterior a la revisión de 91122 reportes diagnósticos del Servicio de Anatomía Patológica que corresponden a los 22 años de historia de la Unidad, encontramos que mientras que el número de piezas enviadas para su estudio, el número de reportes de cáncer se ha incrementado, y esto es fácilmente observable, comparando las curvas de tendencia que se presentan en la gráfica No 13. Por el momento no tenemos una explicación adecuada para la presentación de este fenómeno

Las tablas 1, 2 y 3 muestran la frecuencia de presentación del cáncer por órgano y sexo, llamando la atención que el cáncer de la vesícula biliar es el que más frecuentemente se presenta en las mujeres, haciendo mención en este punto, que por la organización de la Unidad, los cánceres más frecuentemente reportados en el sexo femenino, en estadísticas nacionales -cáncer cérvico-uterino, y cáncer de mama-, son referidos a otras unidades; es el quinto tipo de cáncer en la población general y el segundo más frecuente en tubo digestivo, correspondiéndole al cáncer gástrico el primer lugar, recordando que el cáncer gástrico es el cáncer más frecuente del tubo digestivo, de acuerdo a reportes nacionales (57).

Se enviaron para estudio, 8775 vesículas, reportándose 163 casos de cáncer, con un incidencia de 1.85%. Con un promedio de vesículas enviadas para estudio de 400 por año. La gráfica de barras del cáncer de vesícula biliar, muestra un aumento significativo en los últimos años, figura No 7. Tampoco tenemos una explicación adecuada para la presentación de este fenómeno, sin embargo conociendo que la litiasis

vesicular y el cáncer de vesícula, aumentan con la edad, y que el aumento de la expectativa de vida se ha incrementado, así como que son procesos crónicos habitualmente de larga evolución, lo que supone una mayor agresión a la mucosa del órgano que finalmente desarrollará los cambios anatomopatológicos para convertirse en cáncer, siendo estas alguna de las explicaciones posibles (23).

Otro de los datos obtenidos en nuestro estudio, es la relación de presentación Femenino/Masculino, ya que la encontramos en 7.15:1, siendo una de las relaciones más altas de las reportadas en la literatura. El promedio de edad al momento del diagnóstico es la misma que se reporta en forma internacional, siendo esta los 60 años. Es importante hacer notar que la mayoría de los casos se presentan a partir de los 50 años (73.3% en nuestro estudio), lo que podrá dar pauta para la elaboración de estudios para identificación temprana de este tipo de cáncer.

Parece ser que el cáncer de la vesícula biliar tiene una distribución geográfica particular, en la República Mexicana, se observa, ya que además del Distrito Federal, la presentación es muy importante en los Estados de Veracruz, México y Jalisco (57).

Para la elaboración de estudios epidemiológicos, tiene una importancia capital, la identificación de factores etiológicos; como otros tipos de cáncer, el factor etiológico no se ha determinado, pero sí diversos factores asociados, siendo tal vez los más importantes, la presencia de litiasis vesicular, y la presencia de vesícula "en porcelana" (1,4,8,20,22). Nosotros encontramos una asociación con litiasis en el 63.19%, la cual podría ser aún mayor, ya que en el 36% de los casos no se encontró el dato exacto en relación a la existencia de la litiasis. Llama la atención que encontramos en dos casos, asociación con colecistitis xantogranulomatosa, misma que no se reporta en forma consistente en la literatura internacional. Un problema muy importante que enfrenta la realización de estudios retrospectivos de larga evolución es la imposibilidad de contar con los expedientes de los pacientes, ya que estos se depuran basándose en ciertas reglas institucionales, por lo que se deberá buscar un mecanismo por el cual los expedientes sean conservados, y así lograr estudios de mayor valor. Nosotros nos enfrentamos con este problema, no pudiendo agregar a nuestras estadísticas la evolución médica, el tratamiento instituido, el seguimiento o la mortalidad.

En relación a la estirpe histológica, encontramos resultados de acuerdo a las diversas series revisadas, en que se manifiesta que el adenocarcinoma es por mucho, el

más común (4,5,8,10,20,21), con un frecuencia del 82 % al 94%, en nuestra serie, fué del 85.9%; sin embargo encontramos una frecuencia mayor de adenoacantomas con un 8.89% ocupando el segundo lugar de frecuencia, mientras que en otras series, ocupa el cuarto lugar (4,5,8,10).

De acuerdo a la estadificación, basándose en la clasificación de Moran y Nevin, reportamos en etapa I, 11 casos, en etapa II, 18 casos, en etapa III, 50 casos y en etapa IV, 66 casos. Esto es de capital importancia, ya que los casos que se consideran como potencialmente curables sólo son aquellos en etapas I y II, es decir el 11% en nuestra serie, lo que refuerza la necesidad de implementar protocolos para lograr el diagnóstico en forma temprana.

En los últimos años, la Oncología ha sido unas de las ramas de la Medicina en la que ha concurrido los mayores avances científicos y tecnológicos, haciendo suponer que muchos tipos de cáncer, tuvieran mayores posibilidades de curación. En el cáncer de la vesícula biliar, desgraciadamente no ha sucedido de esta manera, ya que las tasas de curabilidad y sobrevida han permanecido estables, a pesar de cirugías extensas, radioterapia y quimioterapia (2,3,4,8,10,19,20,21,22), generando sentimientos de frustración entre los cirujanos que debemos enfrentar a este tipo particular de cáncer.

Nuestro deber es enfocar el problema, hacia la prevención y el diagnóstico temprano, para encontrar pacientes que si tienen la desgracia de padecer este tipo de cáncer, sea diagnosticado en etapas tempranas y así, brindarles la oportunidad de tratamientos potencialmente curativos. Definitivamente esto no es fácil, ya que hay que extender los estudios, en forma permanente, para lograr identificar los factores desencadenantes o asociados de la enfermedad, y al mismo tiempo, dar inicio a trabajos que nos permitan acceder a un diagnóstico temprano, y para realizar tratamientos quirúrgicos protocolizados. Con el presente trabajo hemos iniciado el estudio de la epidemiología del cáncer de la vesícula biliar, pensando convertir este, en un esfuerzo permanente para lograr diagnósticos tempranos, así como de tratamientos oportunos.

PROTOSCOLOS PROPUESTOS.

A.- DE SEGUIMIENTO:

1.- Se estudiarán en forma inicial todos los pacientes con enfermedad comprobada de la vesícula biliar, a los cuales se les interrogará, anotando los datos obtenidos en la hoja de recolección de datos No 1.

2.- Los indicadores a investigar serán: Edad, sexo, estado socio-económico, base dietética, antecedentes familiares de enfermedad vesicular, enfermedades asociadas, con especial interés en la presencia de diabétes, obesidad, inicio de la enfermedad vesicular, fecha de diagnóstico, y de la cirugía. Se anotarán los hallazgos quirúrgicos y el reporte de histopatología.

3.- Si el diagnóstico es de una enfermedad benigna, se archivarán los resultados para su análisis final, en un año.

4.- Si el diagnóstico es de cáncer, se revisará el caso en forma integral, para determinar el tratamiento a seguir, y se abrirá una segunda hoja de recolección de datos (No 2), que se anexará a la primera con los siguientes indicadores: Estadificación clínica, estirpe histológica, estadificación con resultados del estudio anatomopatológico, tratamiento propuesto, seguimiento, complicaciones y fecha de defunción. También se analizarán los resultados en un año.

B.- PARA DIAGNOSTICO TEMPRANO.

1.- Inicialmente se estudiarán pacientes del sexo femenino de 50 años de edad, o más, seleccionadas al azar, de pacientes que acudan a consulta al Servicio de Cirugía General, por una causa diferente a una probable enfermedad de la vesícula y vías biliares.

2.- Se les abrirá una hoja de recolección de datos (No 3), en los que se anotarán los siguientes datos: Edad, antecedentes familiares de enfermedad vesicular, obesidad, diabetes, resultado de estudio ultrasonográfico.

3.- Los pacientes serán estudiados con ultrasonografía, y los resultados anotados en la hoja de recolección de datos No 3.

4.- En caso de enfermedad vesicular, se propondrá colecistectomía, la que si es aceptada, se realizará por vía laparoscópica o abierta, de acuerdo a la disponibilidad de los recursos.

5.- En todos los casos la vesícula será abierta en la sala de operaciones y analizada la mucosa, en caso de duda, el espécimen será enviado a estudio transoperatorio, el tratamiento posterior se realizará de acuerdo a las normas internacionales.

6.- En caso de benignidad, se archivarán los resultados. Si el resultado es cáncer, se seguirá el manejo propuesto previamente.

HOJAS DE RECOLECCION DE DATOS.

A.- HOJA No 1:

Nombre: _____ Cédula: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Estado Socio-Económico: _____

Régimen dietético predominante: _____

Anotaciones: _____

Antecedentes familiares de: Diabetes: _____ En: _____

Cáncer: _____ Organos: _____ En: _____

Cáncer de Vesícula biliar: _____ En: _____

Talla: _____ Peso: _____ Obesidad: _____ Diabetes: _____ Tipo: _____ Tiempo: _____

Inicio de la enfermedad vesicular: _____ Hallazgos ultrasonográficos: _____

Exámenes de laboratorio: Hb: _____ Leucocitos: _____ Fosfatasa

Alcalina: _____ Bilirrubinas: BI: _____ BD: _____ BT: _____ TGO: _____

TGP: _____ TP: _____ TPT: _____ Fecha de la Cirugía: _____

Hallazgos: _____

Reporte de patología: _____

Benigno: _____ Maligno: _____

B.- Hoja No 2:

Nombre: _____ Cédula: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Tiempo de enfermedad vesicular: _____

Factores asociados: Litiasis: _____ Tipo de cálculos: _____

Diabetes: _____ Tiempo de Evolución: _____ Otros: _____

Fecha de la cirugía: _____ Hallazgos: _____

Estadificación clínica: _____ Estudio anatomopatológico: _____

Estadificación por patología: _____ Cirugía practicada: _____

Evolución postoperatoria: _____

Reintervenciones: _____

Complicaciones: _____

Tratamiento posterior: _____ Días de estancia: _____

Alta: _____ Defunción: _____

C.- Hoja No 3:

Nombre: _____ Cédula: _____
Edad: _____ Sexo: _____ Antecedentes de enfermedad
vesicular: _____ Tiempo: _____ Obesidad: _____
Diabetes: _____ Tiempo: _____ Fecha de estudio ultrasonográfico: _____
Hallazgos: _____
Tratamiento propuesto: _____
Fecha de la cirugía: _____
Hallazgos: _____
Estudio anatomopatológico: _____
Benigno: _____ Maligno: _____

GRAFICAS Y FORMATOS.

LOCALIZACIONES MAS FRECUENTES DE CANCER.

HOSPITAL REGIONAL No 25. IMSS.

LOCALIZACION.

**PRÓSTATA.
CÉRVICO-UTERINO.
ESTÓMAGO.
RETÍCULOENDOTELIAL.
VESÍCULA.
PIEL (BASOCELULAR).
TIROIDES.
PIEL.
RIÑÓN.
VEJIGA.
RECTO.
TESTÍCULO.
OVARIO.
COLON.
ENDOMETRIO.**

Tabla No 1.

LOCALIZACIONES MAS FRECUENTES DE CANCER.

SEXO MASCULINO.

HOSPITAL REGIONAL No 25. IMSS.

LOCALIZACIONES.

**PRÓSTATA.
RETÍCULOENDOTELIAL.
ESTÓMAGO.
TESTÍCULO.
VEJIGA.
PIEL (BASOCELULAR).
RECTO.
COLON.
VESÍCULA.
PÁNCREAS.
ESÓFAGO.
TIROIDES.
CONJUNTIVA.**

Tabla No 2.

LOCALIZACIONES MAS FRECUENTES DE CANCER.

SEXO FEMENINO.

HOSPITAL REGIONAL No 25 IMSS.

LOCALIZACION.

**CERVICO-UTERINO.*
VESICULA BILIAR.
TIROIDES.
ESTÓMAGO.
PIEL (BASOCELULAR).
RETICULOENDOTELIAL.
OVARIO.
PIEL.
RECTO.
ENDOMETRIO.
RIÑÓN.
COLON.
COLANGIOLAR.
HIGADO.
PANCREAS.**

***Diversas clínicas de Medicina Familiar.**

Tabla No 3.

CANCER DE VESICULA.

HOSPITAL REGIONAL No 25

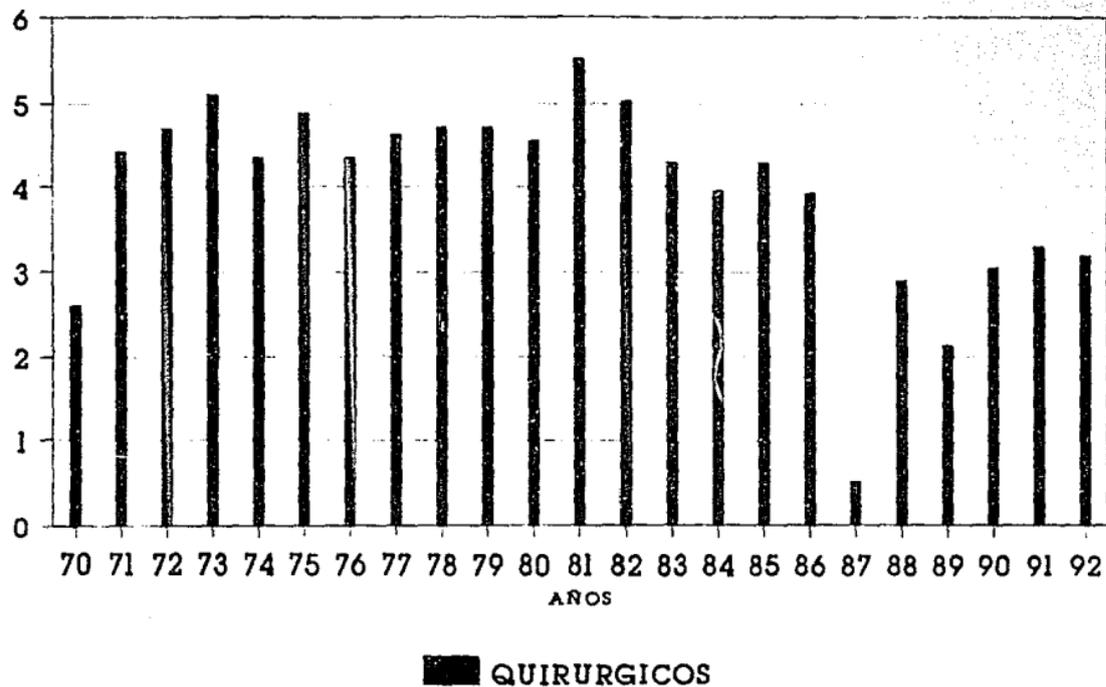
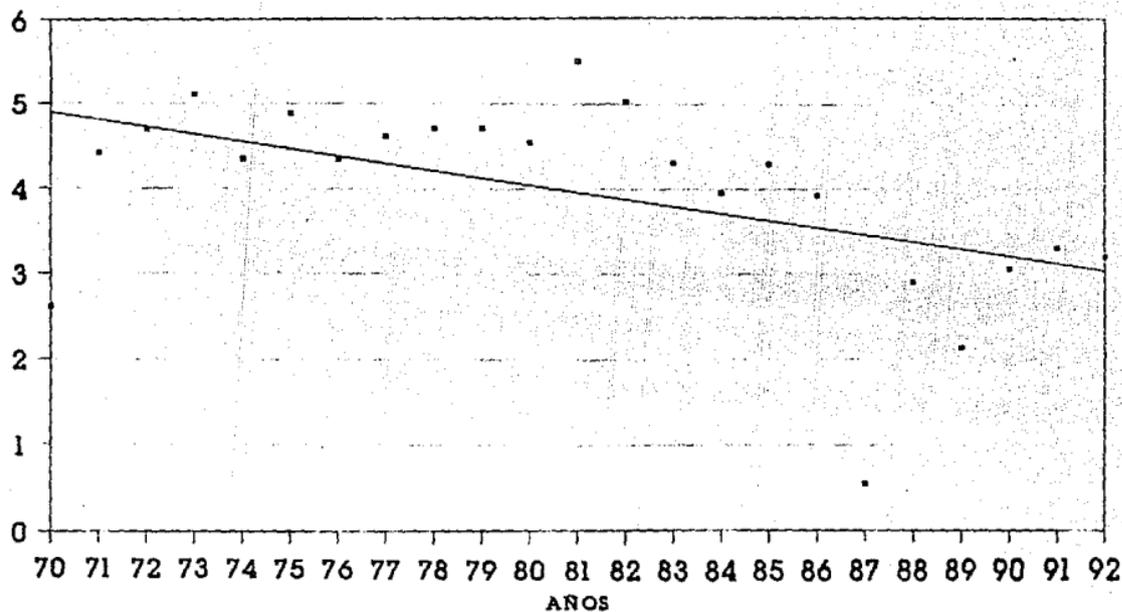


Figura 1.

CANCER DE VESICULA.

HOSPITAL REGIONAL No 25

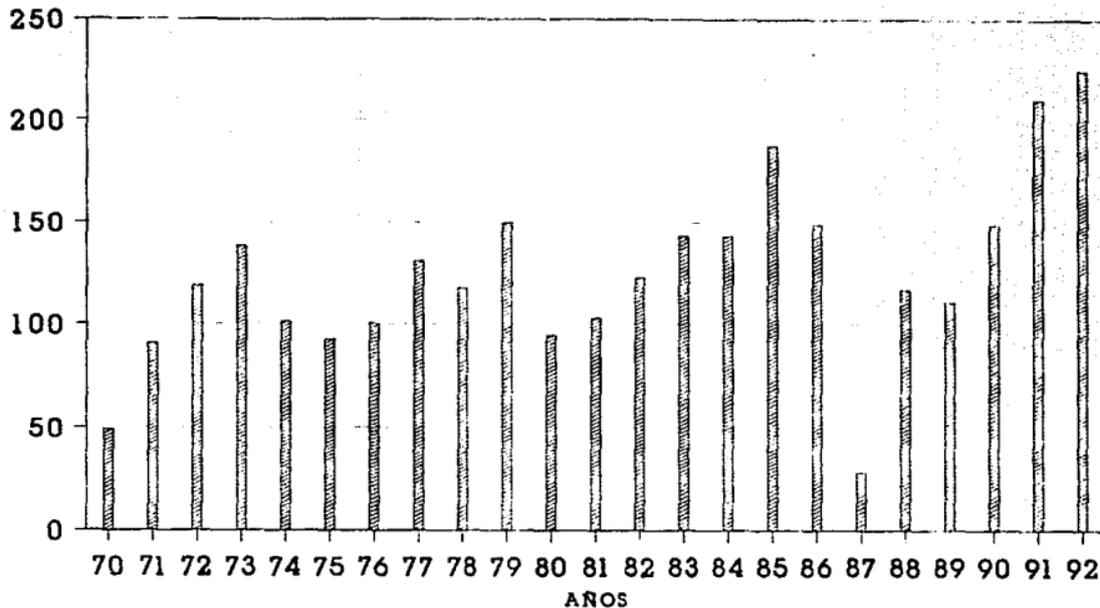


--- QUIRURGICOS

Figura 2.

CANCER DE VESICULA.

HOSPITAL REGIONAL No 25

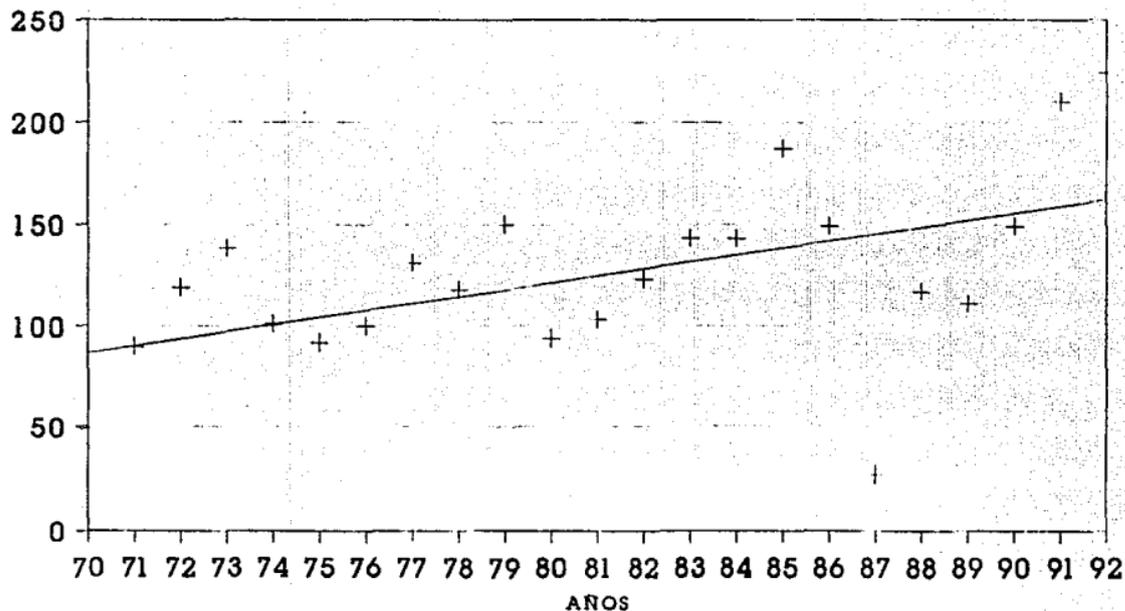


 MALIGNOS

Figura 3.

CANCER DE VESICULA.

HOSPITAL REGIONAL N° 25

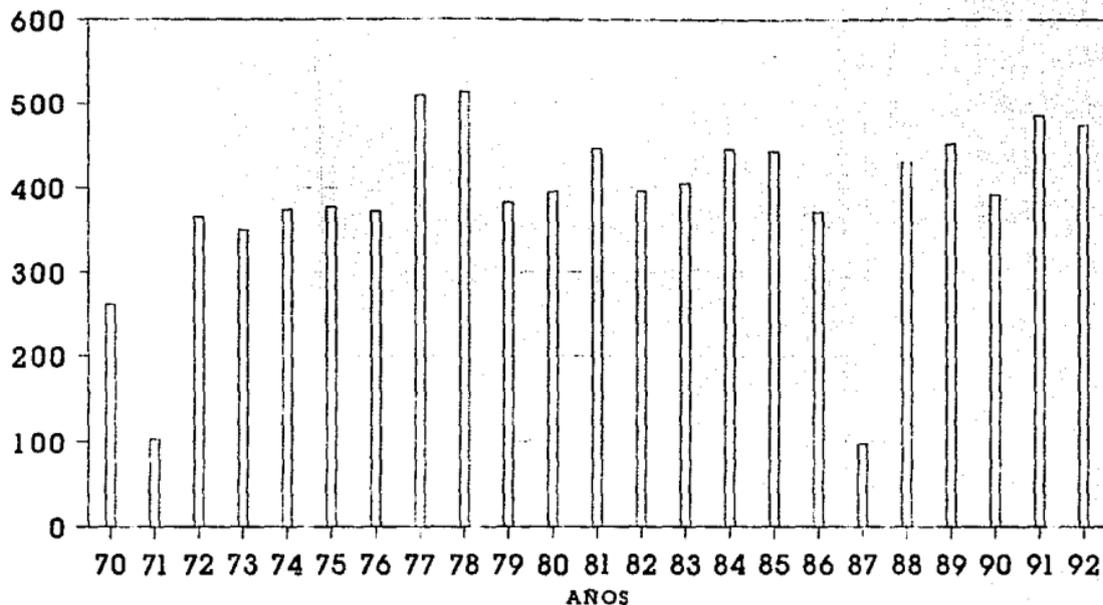


---+--- MALIGNOS

Figura 4.

CANCER DE VESICULA.

HOSPITAL REGIONAL No 25

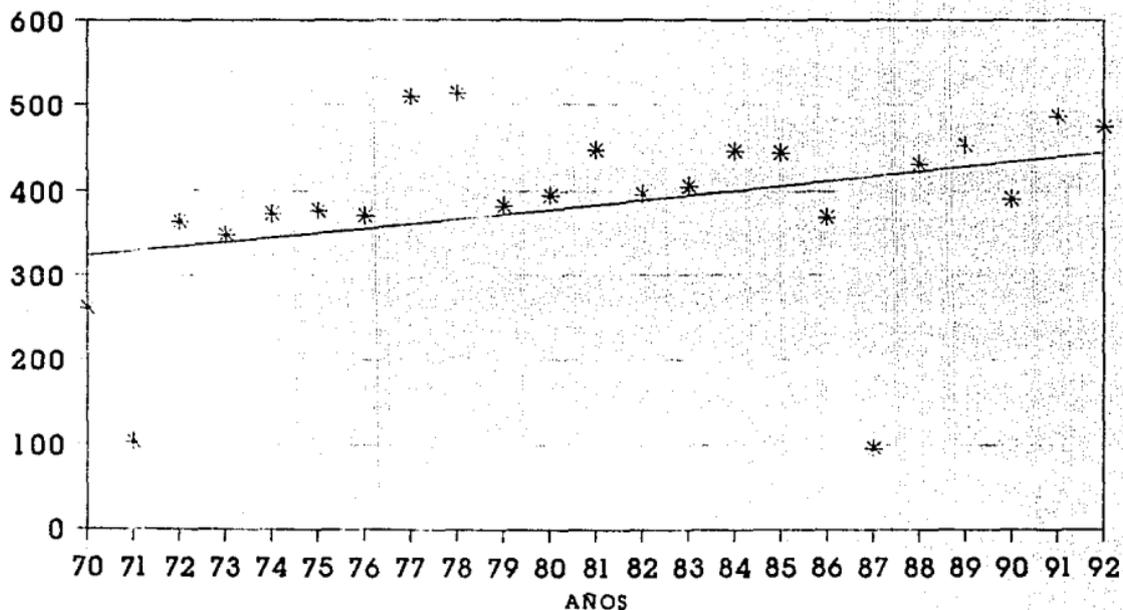


□ VESICULAS

Figura 5

CANCER DE VESICULA.

HOSPITAL REGIONAL No 25

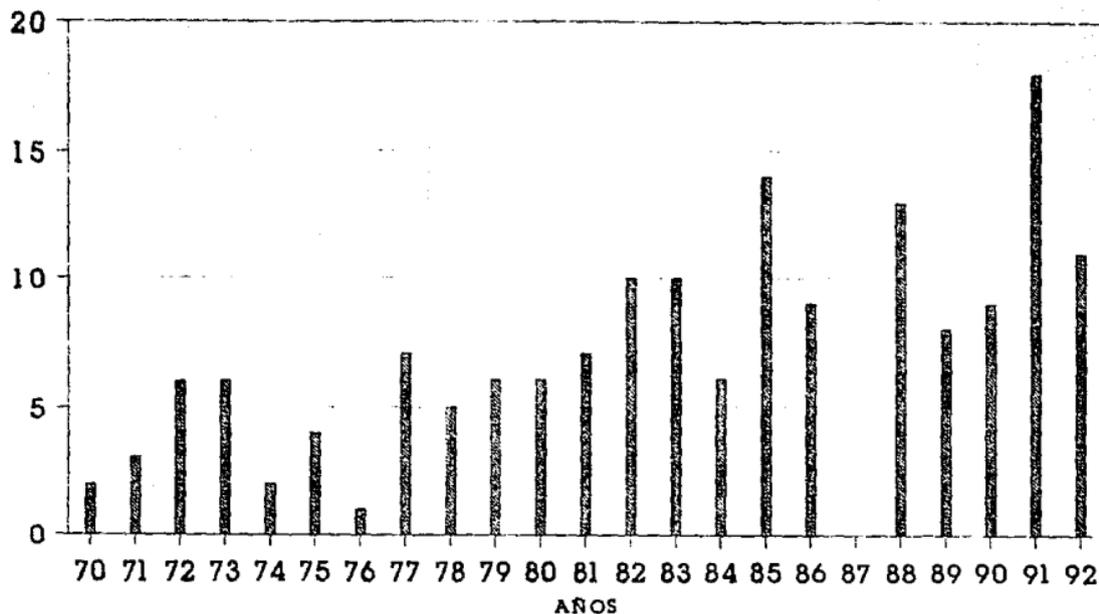


—*— VESICULAS

Figura 6.

CANCER DE VESICULA.

HOSPITAL REGIONAL No 25

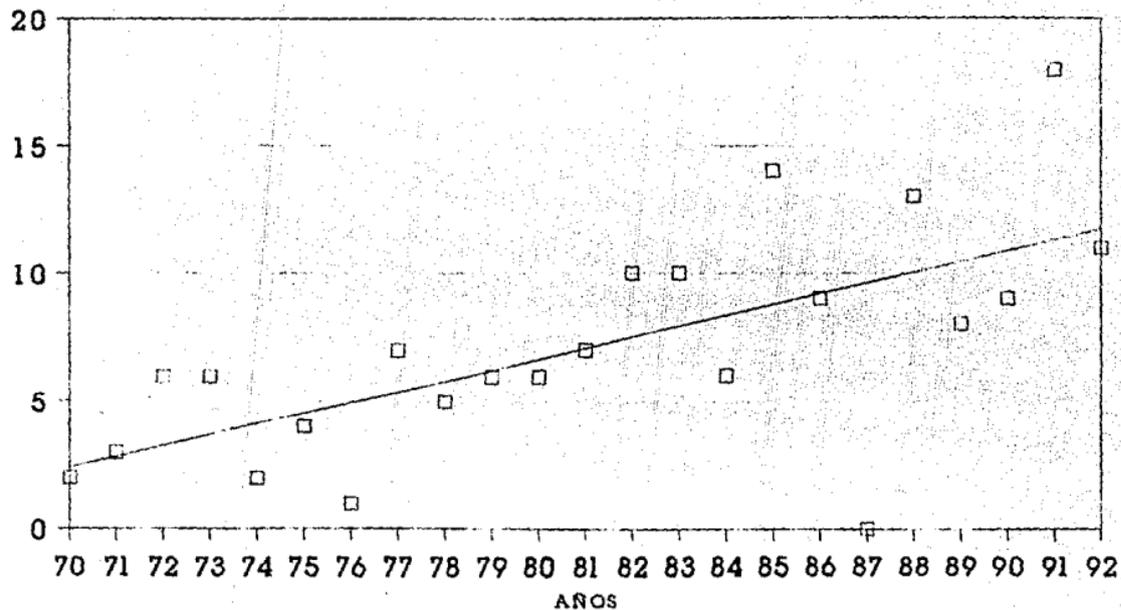


■ CA VESICULAR

Figura 7

CANCER DE VESICULA.

HOSPITAL REGIONAL No 25



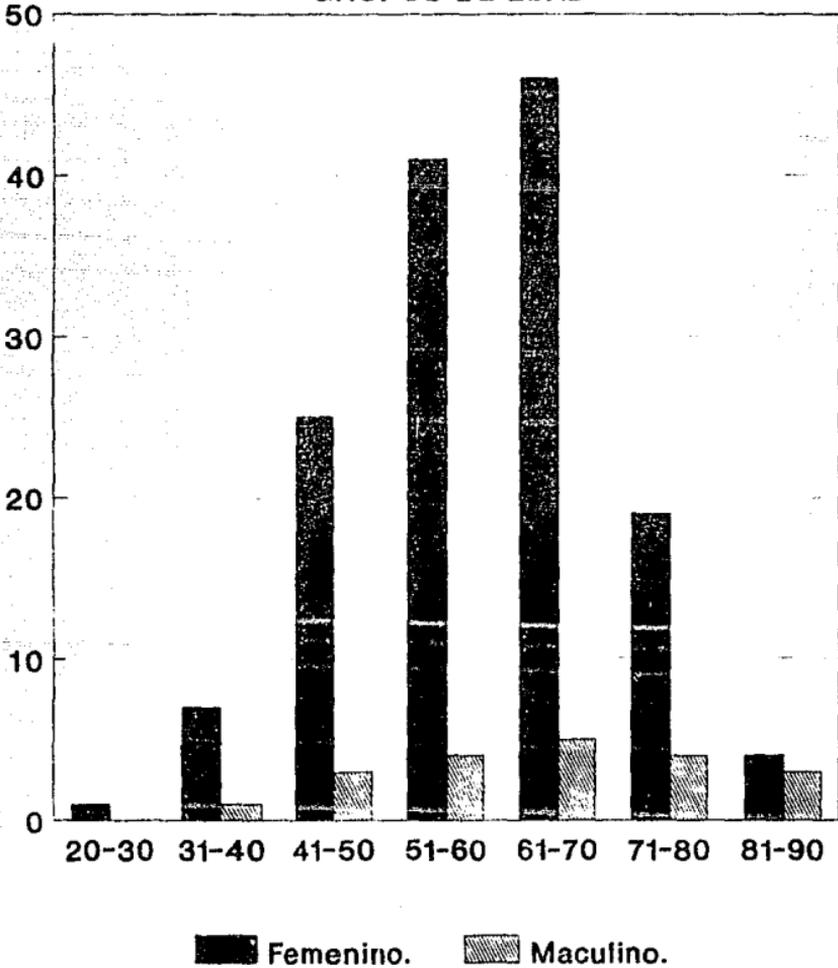
—□— CA VESICULAR

Figura 8.

CANCER DE LA VESICULA BILIAR

HOSPITAL REGIONAL No 25.

GRUPOS DE EDAD



IMSS.

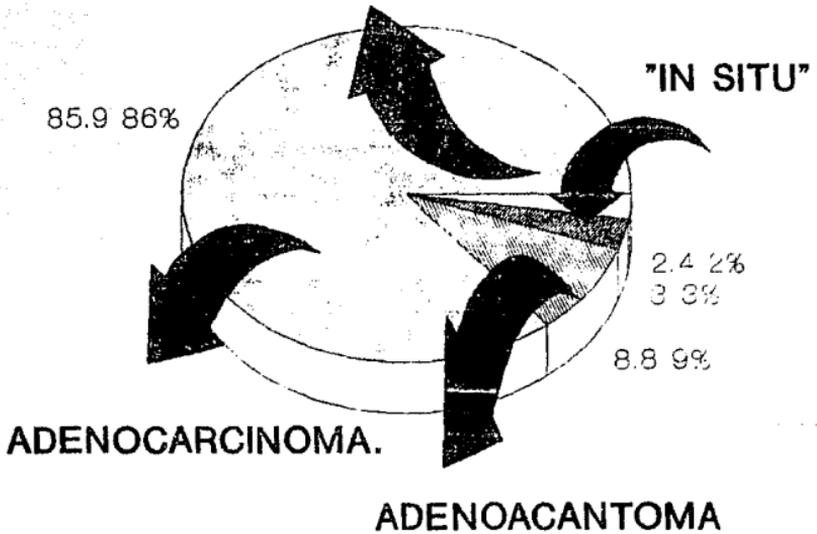
Figura 9.

CANCER DE LA VESICULA BILIAR.

HOSPITAL REGIONAL No 25

TIPO HISTOLOGICO.

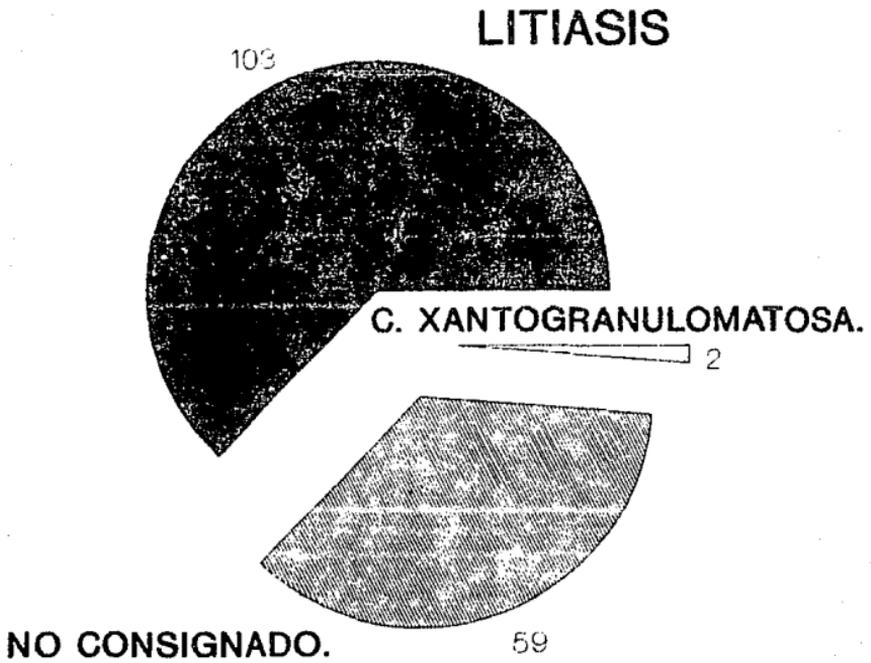
ADENOPAPILAR



IMSS

Figura 10.

CANCER DE VESICULA BILIAR. FACTORES ASOCIADOS.

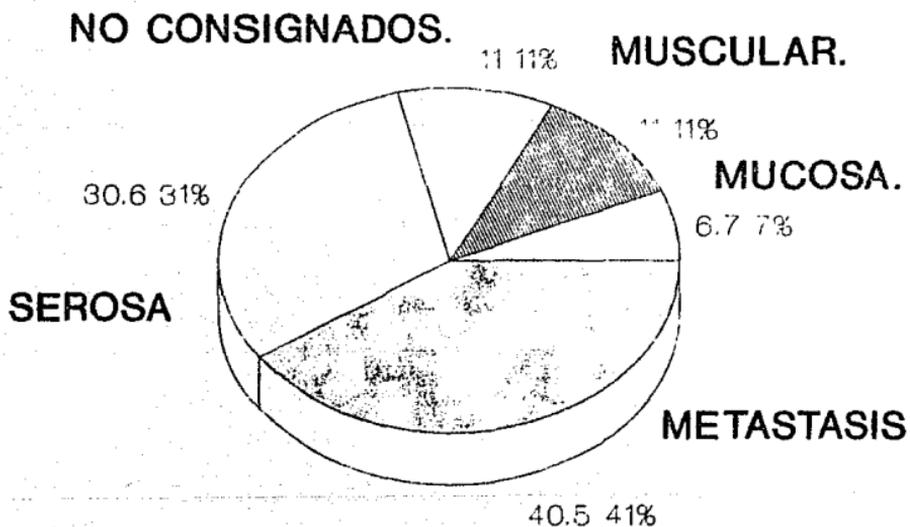


HOSPITAL REGIONAL No 25.
IMSS

Figura 11.

CANCER DE LA VESICULA BILIAR. HOSPITAL REGIONAL No 25

EXTENSION TUMORAL.

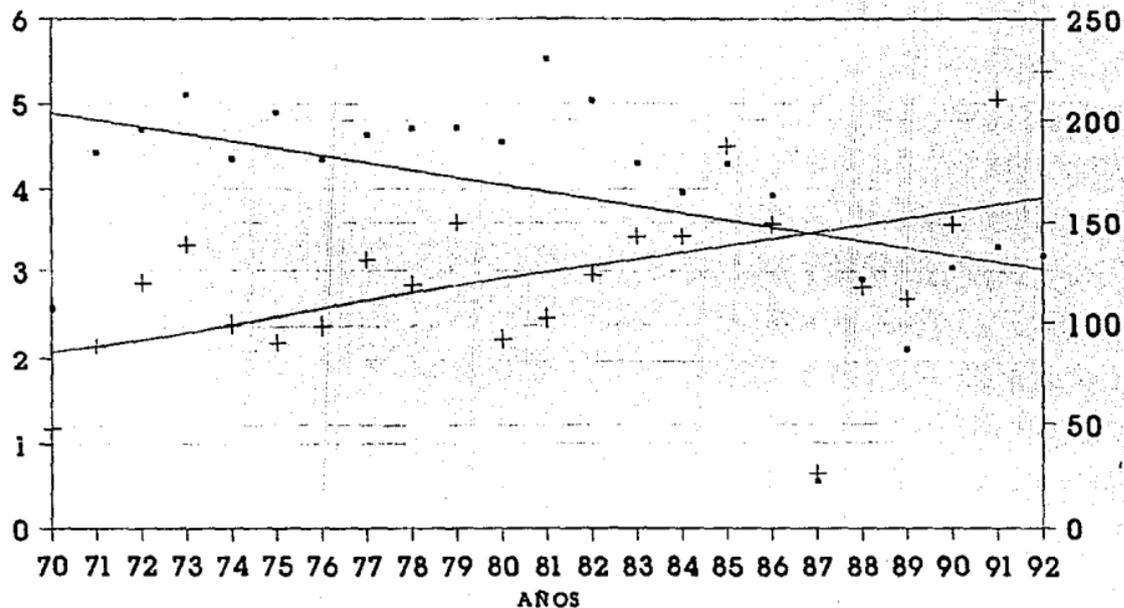


IMSS

Figura 12.

CANCER DE VESICULA.

HOSPITAL REGIONAL No 25

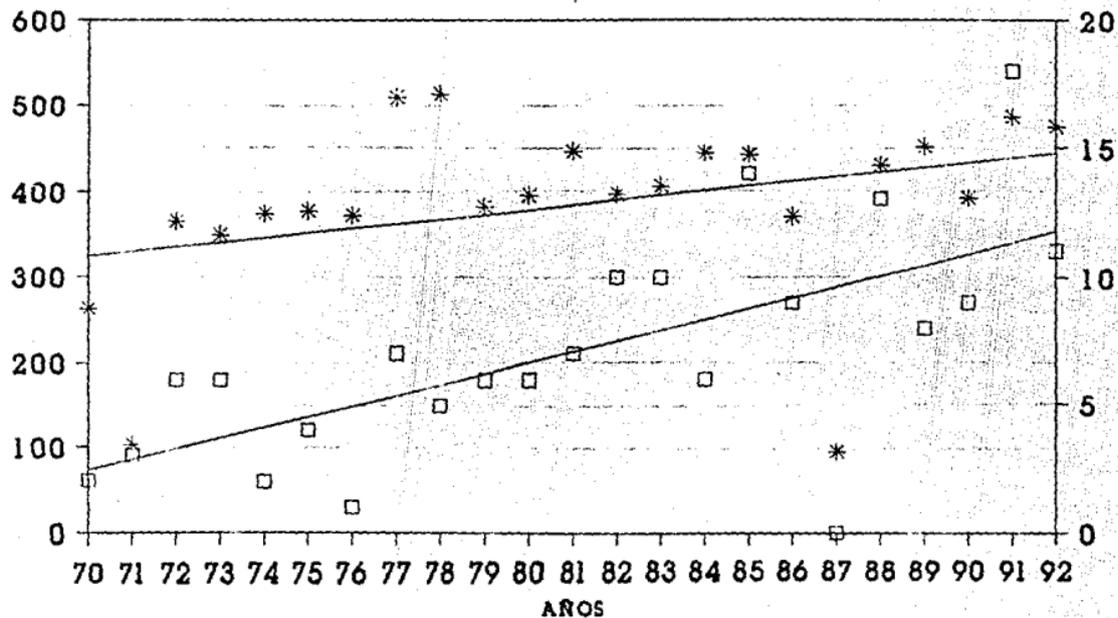


—●— QUIRURGICOS —+— MALIGNOS

Figura 13.

CANCER DE VESICULA.

HOSPITAL REGIONAL No 25



* VESICULAS □ CA VESICULAR

Figura 14.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- De Carmo M.; Perpetuo O.; Valdivieso M.; Heilbrun L.; Nelson R.; Convor R.; Dodey G.: Natural history. Study of the gallbladder cancer. *Cancer*, 1978; 42:330-335.
- 2.- Jung S. C.; Donn E.; Standard J.: Primary carcinoma of the gallbladder. *Cancer*, 1981; 47:996-1004.
- 3.- De Aretxabala; Roa I.; Araya J. C.; Burgos L.; Flores P.; Huenchullan I.; Miyazaki I.: Operative findings in patients with early forms of gallbladder cancer. *Br J Surg*, 1990; 77:291-293.
- 4.- Hamrick E.; Linner J.; Hasting P.; Cohn I.: Primary carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg*, 1982; 195:270-273.
- 5.- Albores-Saavedra J.; Cruz-Ortiz H.; Alcántara V. A.; Henson D.: Unusual types of gallbladder carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 1981; 105:287-293.
- 6.- Dowling G.; Kelly J.: The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer*, 1986; 58:1702-1708.
- 7.- Klein J.; Finck F.: Primary carcinoma of the gallbladder. *Arch Surg*, 1972; 104:769-772.
- 8.- Silk Y.; Douglass H.; Nava H.; Driscoll D.; Tartarian G.: Carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1982; 210:751-757.
- 9.- Holmes H.; Mark J.: Carcinoma of the gallbladder. *Sur Gynecol Obstet*. 1971; 133: 561-562.
- 10.-Scott J.: Carcinoma of the gallbladder. *Surg Clin North Am*, 1990; 70:1443-1452.
- 11.-De Aretxabala X.; Roa I.; Burgos L.; Araya J. C.; Fonseca L.; Wistuba I.; Flores P.: Gallbladder Cancer in Chile. *Cancer*, 1992; 69:60-65.
- 12.-Medina E.: Enfermedades digestivas en Chile. *Panorama Epidemiológico. Rev Med de Chile*. 1988; 116:282-288.
- 13.-Alonso de Ruiz P.; Albores-Saavedra J.; Henson D.; Monroy M.: Cytopathology of precursor lesions of invasive carcinoma of the gallbladder. *Acta Citológica*, 1982; 26:144-152.
- 14.-Brandt H.; Altamirano M.; Albores-Saavedra J.: Frecuencia de Cáncer en el Hospital General de México. *SSA. Rev Med Hosp Gral Mex*, 1968; 267-278.

- 15.-Albores-Saavedra J.; Altamirano D.: Algunas consideraciones sobre 9412 autopsias realizadas en el Hospital General de México. *Gac Med Mex*, 1971; 102: 414-416.
- 16.-Kimura W.; Shimadu H.; Kuroda A.; Morioka Y.: Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile duct in autopsy cases of the aged, with special reference to its relationships to gallstones. *Am J Gastro*, 1989; 84:386-390.
- 17.-Reinbach D.: Autopsy incidence of disease among western american indians. *Arch Pathol*, 1969; 92: 1486-1486.
- 18.-Collier N.; Carr D.; Hemingway A.; Blumghart L.: Preoperative diagnosis and its effects on the threatment of carcinoma of the gallbladder. *Sur Gynecol Obstet*, 1984; 159: 466-470.
- 19.-Mossa A.; Anagnost M.; Hall A.; Moraldi A.; Skinner D.: The continuing challenge of the gallbladder cancer. *Am J Surg*, 1975; 130:57-62.
- 20.-Diehl A. K.: Gallstone size and the risk of the gallbladder cancer. *JAMA*, 1983; 250:2323-2326.
- 21.-Piehler J.; Cricholow R.: Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet*. 1978; 147:929.
- 22.-Kimura W.; Nagai; Koruda A.; Morioka Y.: Clinicopathologic study of asymptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy. *Cancer*, 1989; 64:98-103.
- 23.-Pérez-Catzin F.; Sentles S.; Gutierrez M.; Tavares E.; Castro M.: Colectostomía y cirugía biliar en el anciano. *Rev Gastroenterol Mex*, 1986; 51:93-96.
- 24.-Klamer T.; Max M.: Carcinoma of the gallbladder. *Sur Gynecol Obstet*, 1983; 156:641-645.
- 25.-Chen M.; Jan Y.; Wong C.; Benjamin L.; Hwang T.; Chen S.: Intrahepatic stones associated eith cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol*, 1989; 84:391-395.
- 26.-Blace N.; Key C.; Hermon D.: Carcinoma of the gallbladder in a population of southwestern americans indians. *Cancer*, 1977; 39:1267-1279.
- 27.-Piehler J.; Crichlow R.: Primary carcinoma of the gallbladder. *Arch Surg*, 1977; 112:26-30.
- 28.-Adson M.: Carcinoma of the gallbladder. *Surg Clin North Am*, 1973; 43: 1203-1210.
- 29.-Hart J.; Modon B.; Shani M.: Cholelithiasis in the etiology of the galbladder neoplasm. *Lancet*, 1971; 1: 115-118.
- 30.-Nagata E.; Sakay K.; Kinoshita H.; Kobayashy Y.: The relation between carcinoma of the gallbladder and an anomalous connection between the choledochus and the pancreatic duct. *Ann Surg*, 1985; 202: 182-189.

- 31.-Kimura K.; Ohto M.; Saisho M.: Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Gastroenterology*, 1985; 89: 1258-1262.
- 32.-Misra S.; Gulati P.: Pancreatobiliary ductal union in biliary diseases. *Gastroenterology*, 1989; 906: 907-910.
- 33.-Miyazaki K.; Date K.; Imamuni S.: Familial occurrence of anomalous pancreaticobiliary duct union associated with gallbladder neoplasm. *Am J Gastroenterol*, 1989; 84: 176-178.
- 34.-Sumeshina Y.; Uchimura M.; Moto Y.: Coexistent carcinoma in congenital dilatation of the bile duct and anomalous arrangement of the pancreatic bile duct. *Cancer* 1987; 60:1883-1886.
- 35.-Yamauchi S.; Koga A.; Matsumoto S.: Anomalous junction of pancreaticobiliary duct without congenital choleductal cyst. A possible risk factor for gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol*, 1987; 82: 20-24.
- 36.-Goldin E.: Malignant melanoma metastatic to the gallbladder. *Am Surg*, 1990; 56:370-372.
- 37.-Borja S.; Meyer W.; Cahill J.: Malignant melanoma of the gallbladder. *Cancer*, 1984; 54:929-931.
- 38.-Pelson B.; Robin L.: Malignant melanoma of the gallbladder. Report of 3 cases and review of the literature. *Cancer* 1976; 37: 2448-2553.
- 39.-Albores S. J.; Alcántara V. A.; Curz O. H.; Herremann G. R.: The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. *Cancer*, 1980; 45: 919-927.
- 40.-Fahim R.; Mc Donald J.; Richards J.: Carcinoma of the gallbladder. A study of its mode of spread. *Ann Surg*, 1962; 156: 114-117.
- 41.-Ouchi K.; Owada W.; Matsuno S.; Sato T.: Prognostic factors in the surgical treatment of the gallbladder carcinoma. *Surgery*, 1987; 101:731-736.
- 42.-Nevin J.; Moran T.; Kay S.: Carcinoma of the gallbladder. *Cancer*, 1976; 37: 141-143.
- 43.-Solva M.; Aro K.; Pamilo M.: Ultrasonography in carcinoma of the gallbladder. *Acta radiol*, 1987; 28: 711-712.
- 44.-Thorsen M.; Quiroz F.; Lawson T.; Smith D.; Foley W.; Stewart E.: Primary biliary carcinoma; CT evaluation. *Radiology*, 1984; 152:479-483.
- 45.-Araki T.; Hihara K.; Karikami M.: Intraluminal papillary carcinoma of the gallbladder: prognostic value of computed tomography and sonography. *Gastrointest Radiol*, 1988; 13:711-715.
- 46.-Ritchie J.; Allan R.; McCartney J.: Biliary tract carcinoma associated with ulcerative colitis. *A J Med*, 1974; 43:263-279.

- 47.-Rosh J.; Grollman J.; Steckel R.: Selective arteriography in the diagnosis of the gallbladder diseases. *Radiology*, 1969; 92:1485-1488.
- 48.-Sato T.; Watanabe K.; Saitobi Y.: Selective arteriography for gallbladder disease. *Arch Surg*, 1969; 99: 598-562.
- 49.-Mc Laughlin M.; Mo C.; Langer B.: Fine needle biopsy of a malignant lesion in and around the pancreas. *Cancer*, 1978; 41: 2413-2415.
- 50.-Verma K.; Bharqahue D.: Citologic examination as and adjunct to laparoscopy and guided biopsy in the diagnosis of hepatic and gallbladder neoplasia. *Acta cytol.* 1982; 26:311-316.
- 51.-Furuta K.; Yoshimoto H.; Watanabe R.; Hishimoto M.; Iwashita A.: Laparoscopic colecistectomy for a suspected case of the gallbladder carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 1991; 86: 1851-1854.
- 52.-Bergdahl L.: Gallbladder carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladder removed for presumed benign disease. *Ann Surg*, 1989; 191: 19-22.
- 53.-Falkson G.; Mc Intyre J.; Moertell C.: Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54: 965-969.
- 54.-Yamaguchi K.; Enjoji M.: Carcinoma of the gallbladder a clinicopathology of 103 patients and a newly proposed stagin. *Cancer* 1988; 62: 1425-1429.
- 55.-Wanebo H.; Castle W.; Fechner R.: Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion? *Ann Surg*, 1980; 195:67-70.
- 56.-Nakamura S.; Sakaguchi S.; Susuki S.: Agressive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Surgery*, 1989; 106: 467-473.
- 57.-Benitez L.; Quiñones G.: El cáncer ¿Un problema de salud en México? *Rev Med IMSS.* 1991; 29:195-214.