

Hallazgos de anatomía patológica en una serie clínica de colecistectomía electiva. ¿Es frecuente el cáncer *in situ*?

Pathologic anatomy findings in a clinical series of elective cholecystectomy. Is in situ cancer frequent?

Eduardo E. Montalvo-Javé, Sergio Kurt Rojas, Abraham Pulido Cejudo, Ramón Vázquez Ortega, Erick Basurto Kuba

Resumen

Objetivo: Conocer la frecuencia de las lesiones de la vesícula biliar, incluyendo al cáncer *in situ*, mediante el estudio definitivo de anatomía patológica en una serie clínica de pacientes con diagnóstico preoperatorio benigno crónico.

Sede: Hospital General de México.

Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal.

Análisis estadístico: Porcentajes como medida de resumen para variables cualitativas.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y observacional que incluyó a 200 pacientes sometidos a colecistectomía, tanto por vía abierta como laparoscópica, en el Servicio de Cirugía General del Hospital General de México, en el periodo de junio de 1991 a junio de 1995. Todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo grupo de cirujanos. Se analizó la distribución por sexo, edad, antecedentes hereditarios, antecedentes personales, evolución de la sintomatología, datos clínicos, estudios ultrasonográficos, tipo de cirugía, y hallazgos de anatomía patológica.

Resultados: En nuestra serie clínica de 200 pacientes, de acuerdo a los resultados del estudio histopatológico, se encontró a dos pacientes con diagnóstico de carcinoma de vesícula *in situ* más colelitiasis, ambas fueron mujeres.

Abstract

Objective: To know the frequency of gallbladder injuries, including *in situ* cancer, by means of a definitive pathological anatomy study, in a clinical series of patients with a benign chronic preoperative diagnosis.

Setting: General Hospital of Mexico (Third Level Health Care Center).

Design: Retrospective, descriptive, observational and cross-sectional study.

Statistical analysis: Percentages as summary measure for qualitative variables.

Patients and methods: A retrospective and observational study was performed that included 200 patients subjected to cholecystectomy, through open surgery or laparoscopically, at the General Surgery Unit of the General Hospital of Mexico from June 1991 to June 1995. All patients were operated by the same surgical team. We analyzed the distribution according to gender, age, familial antecedents, personal antecedents, evolution of symptomatology, clinical data, ultrasound studies, type of surgery, and pathological anatomy findings.

Results: In our clinical series of 200 patients, according to the histopathological results there were two patients with diagnosis of *in situ* gallbladder carcinoma plus cholelithiasis; both were women.

Conclusion: Frequency of *in situ* gallbladder carcinoma in this series was of 1%.

www.medigraphic.org.mx

Servicio de Cirugía General. Hospital General de México y Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. UNAM

Recibido para publicación: 5 julio 2011

Aceptado para publicación: 20 diciembre 2012

Correspondencia: Dr. Eduardo E. Montalvo Javé. Ph.D., FACS

Servicio de Cirugía General. Unidad 304. Hospital General de México

Av. Dr. Balmis Núm. 148. Col: Doctores. Delegación Cuauhtémoc. México D.F., México

E-mail: montalvoeduardo@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral>

Conclusión: La frecuencia del carcinoma *in situ* de vesícula biliar en esta serie fue del 1%.

Palabras clave: Colectomía, cirugía, cáncer de vesícula, cáncer *in situ*, epidemiología.
Cir Gen 2013;35:36-40

Key words: Cholecystectomy, surgery, gallbladder cancer, *in situ* cancer, epidemiology.
Cir Gen 2013;35:36-40

Introducción

La litiasis vesicular es una de las entidades patológicas con gran impacto alrededor del mundo. Se calcula que 20 millones de personas en los Estados Unidos padecen de litiasis, que aproximadamente el 30% de éstas serán sintomáticas alguna vez durante su vida y, cada año, el 2% de los casos presentarán síntomas relacionados a patología vesicular.^{1,2} En general, se llevan a cirugía sólo a los pacientes sintomáticos, aunque existen criterios que pueden justificar la realización del tratamiento aun en pacientes asintomáticos como son: cálculos mayores de 2 cm y la vesícula en porcelana, por el riesgo de colecistitis aguda y carcinoma, respectivamente.³⁻⁵

La enfermedad neoplásica maligna de la vesícula biliar es una entidad poco frecuente, ocupa el quinto lugar entre las neoplasias del tracto gastrointestinal, además de ser el más frecuente de los conductos biliares.⁶ Su frecuencia varía geográficamente, encontrándose incrementada en México, Bolivia, Chile y algunos países orientales; estas variaciones incluyen, según algunos datos epidemiológicos, a los diferentes grupos étnicos, encontrándose que los mexicanos-americanos son el grupo más afectado en los Estados Unidos, así como los indígenas norteamericanos.⁷ Su frecuencia varía del 2 al 4% de las tumoraciones malignas del sistema gastrointestinal; es más frecuente en mujeres, en una relación de 2 a 2.7:1, con respecto a los hombres. Se encuentra asociado a litiasis vesicular hasta en un 90% según algunas series, relacionándose con el tiempo de exposición y el tamaño de los litos (mayor de 2.5 cm).⁸

Otras enfermedades benignas de la vesícula biliar han sido relacionadas con el desarrollo de malignidad, como son: adenoma (forma epitelial), tumores mesenquimatosos (fibroma, lipoma y hemangioma), pseudotumores (por colesterol, pólipos inflamatorios y adenomiosis).³ El más estudiado es el pólipo vesicular benigno, que en general se encuentra como adenoma en aproximadamente 1% de las colectomías.⁹ Se propone que en caso de encontrarse ultrasonográficamente con una dimensión mayor a 10 mm, los pólipos deben ser tratados por medio de una colectomía, pues existe una posibilidad de encontrar focos displásicos.¹¹

En diversas series publicadas, la frecuencia de lesiones neoplásicas de la vesícula biliar y cáncer *in situ* es variable entre 0.4 y 1.6%, respectivamente, y en ocasiones se pueden observar casos aislados de tumores en fases más avanzadas.¹¹⁻¹⁴

El objetivo del presente trabajo fue conocer la frecuencia de neoplasias y patología de la vesícula biliar en una serie clínica, en pacientes sometidos a colectomía, sin sospecha preoperatoria de cáncer.

Pacientes y métodos

Se realizó el presente estudio clínico de manera retrospectiva, de tipo observacional y descriptivo. El período de estudio fue de junio de 1991 a junio de 1995, intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía General en el Hospital General de México. Fueron incluidos todos los pacientes con expediente clínico completo, incluyendo reporte de anatomía patológica definitivo. Fueron incluidos un total de 200 pacientes en el periodo anteriormente mencionado, intervenidos quirúrgicamente en la unidad 307 de cirugía general. Se registró y analizó la información obtenida en hojas de cálculo tipo Excel® con los datos de los pacientes sometidos a colectomía simple, programados de manera electiva. Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes hereditarios familiares, antecedentes personales patológicos, así como estudio de gabinete (ultrasonido de hígado, vesícula y vías biliares).

Se revisó el tipo de cirugía realizada, tanto abordaje abierto o laparoscópico, además de las características morfológicas de la vesícula y los cálculos. A las variables evaluadas se les aplicó estadística descriptiva con medida de tendencia central y dispersión.

Resultados

Se encontró que los pacientes sometidos a colectomía fueron intervenidos con técnica abierta o laparoscópica y se identificaron dos casos con reporte histopatológico de adenocarcinoma de vesícula biliar, en su presentación de cáncer *in situ*, que representó el 1% del total de la población revisada de 200 pacientes. Ambos casos correspondieron a mujeres.

Del total de pacientes estudiados, 167 fueron mujeres (83.5%) y 33 hombres (16.5%). En relación al diagnóstico de anatomía patológica, en 158 pacientes se reportó colecistitis crónica y litiasis vesicular (79% del total), siendo 148 mujeres y 9 hombres; con colelitiasis se encontraron nueve casos, siete correspondieron a mujeres y dos a hombres. Respecto a colecistitis crónica sin litiasis, se encontraron nueve casos, siendo ocho mujeres y un hombre. El carcinoma *in situ* asociado a litiasis se encontró en dos casos, como se comentó en el párrafo anterior, ambos casos se presentaron en mujeres. La colecistitis aguda más litiasis se presentó en un solo caso en paciente masculino, e igualmente un caso en paciente masculino con colecistitis aguda sin evidenciarse litiasis.

Se observaron seis casos de piocolecisto que se distribuyeron en tres mujeres y tres hombres, el hidrocolecisto se presentó en cuatro casos, siendo dos en mujeres y dos hombres y, finalmente, 10 casos de

colecistitis crónica sin litiasis asociada a colesterosis, siendo ocho mujeres y dos hombres.

Dentro de los antecedentes heredofamiliares se encontró a 67 pacientes con diabetes mellitus, 64 mujeres y 3 hombres. En los casos de carcinoma *in situ* de vesícula no se encontraron antecedentes heredofamiliares directos a cáncer de hígado, vesícula, vías biliares o páncreas.

En los casos de cáncer positivos en los otros expedientes que revisamos no se encontró caso alguno asociado a cáncer de vesícula.

En relación a los antecedentes personales patológicos, se identificaron a 12 pacientes con diabetes mellitus, siendo nueve mujeres y tres hombres, uno de estos casos se asoció con carcinoma *in situ* de vesícula biliar (CISVB). Cuando se revisó el peso y el IMC > 35 se encontraron 32 pacientes, con 29 mujeres y 3 hombres. Y en la ingesta de anticonceptivos orales por más de un año, fueron 48 pacientes mujeres, en una de ellas se asoció con CISVB.

Por el tiempo en que se realizó el presente estudio, el tipo de cirugía abierta se llevó a cabo en 171 pacientes (86.5%), siendo 147 mujeres y 24 hombres; y cirugía laparoscópica en 29 pacientes (14.5%), en 20 mujeres y 9 hombres (**Figura 1**).

Los hallazgos operatorios del tamaño de la vesícula biliar variaron desde dos hasta 20 cm, aunque el 75% de los reportes se encontraban entre los 8 y 12 cm.

En relación al número de pacientes con litiasis vesicular fueron 184 casos, 150 mujeres y 34 hombres, y cuando revisamos el tamaño de los cálculos, se reportan de 0.1 a 0.5 cm en 82 pacientes (46%), de 0.6 a 1.0 cm en 46 pacientes (25%) y de 1.0 a 2.0 cm en 27 pacientes (15%); cálculos mayores de 2 cm en 23 pacientes (14%), en este último subgrupo se encontraron los dos casos de carcinoma *in situ* de vesícula biliar.

Discusión

En el presente trabajo encontramos la presencia de cáncer *in situ* en dos pacientes que corresponde al 1%

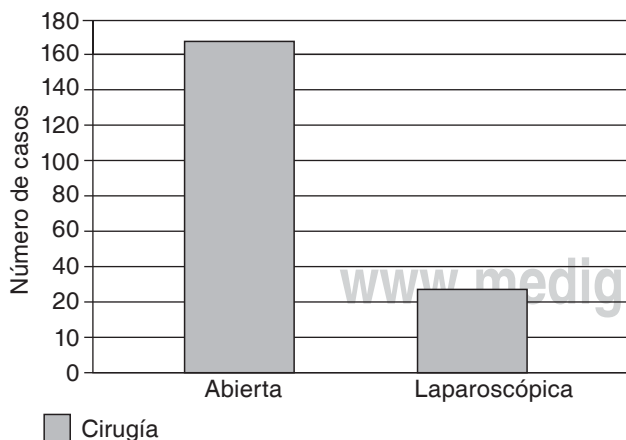


Fig. 1. Número de casos de acuerdo con el procedimiento quirúrgico realizado por técnica abierta o convencional (171 casos) que corresponde al 86.5% y por vía laparoscópica (29 casos) con un 13.5%.

de nuestra serie clínica; por las características histopatológicas no es posible hasta el momento detectar lesiones en esa estadio o fase de carcinoma de vesícula biliar; en los exámenes preoperatorios incluyendo el ultrasonido, no se evidenciaron lesiones sugestivas de cáncer. En los estudios de laboratorio no se reportaron patrones obstructivos o colestásicos, de acuerdo al hallazgo postoperatorio y el estadio de la neoplasia, hasta el momento, no se puede precisar esta patología en el preoperatorio.

En nuestra serie clínica de pacientes sometidos a colecistectomía electiva encontramos una incidencia por sexo en una relación 4:1 aproximadamente (mujeres:hombres), favorable al sexo femenino.

La indicación para el tratamiento quirúrgico fue predominantemente la litiasis vesicular sintomática, en 158 pacientes correspondiendo a un 79.6% del total de nuestra muestra poblacional. Como hallazgos postoperatorios y con los reportes anatomopatológicos de las piezas quirúrgicas, encontramos a dos pacientes con carcinoma de vesícula biliar (1%). Reportes de otras series indican una incidencia de neoplasias vesiculares del 1 al 2%,⁵ así como otras series reportadas con cifras similares que coinciden con los hallazgos del presente trabajo.^{4,15}

El grupo de edad más afectado fue el comprendido entre los 21 a los 30 años con 57 pacientes (28.5%), continuando los enfermos entre 31 y 40 años con 46 pacientes (23%); 39 pacientes corresponden al grupo de 41 y 50 años con un porcentaje de 19.5%, el resto de los pacientes se ubicó entre los 16 y 20 años, 18 pacientes (9%), de 50 años y más fueron 40 pacientes (20%).

Los casos de carcinoma de vesícula biliar correspondieron a edades de 64 y 66 años.

El ultrasonido biliar es reconocido como el estudio que se debe de utilizar en la patología vesicular como parte inicial del protocolo de estudio, además de radiografías y exámenes de laboratorio; se puede complementar el estudio, dependiendo del caso, con gammagráficos, tomografía axial computada y estudios colangiográficos, etcétera.¹⁶ En nuestro trabajo se realizó ultrasonografía en el 100% de la población estudiada, se encontró litiasis vesicular en 186 pacientes, hallazgos similares a la cifras reportadas internacionalmente, que es del 95%.

El 100% de nuestra muestra fue sometida a cirugía electiva, con técnica abierta en 171 pacientes, que corresponde al 86.5%, 147 mujeres (85%) y 24 hombres (15%). Al restante 14.5% se les realizó colecistectomía laparoscópica. De acuerdo a los avances, experiencia y resultados satisfactorios, esta relación de 6:1, a favor de la cirugía biliar abierta, se ha invertido prácticamente en nuestros días, siendo el abordaje laparoscópico el más ampliamente empleado en estos casos. La relación encontrada en relación al tipo de cirugía realizada, se entiende por el período de estudio de la presente serie clínica, será motivo de estudios posteriores el analizar la frecuencia en series con mayor número de pacientes y períodos más recientes.^{17,18}

La estirpe histopatológica de cáncer de vesícula más frecuente es el adenocarcinoma que, en diversas series, se ha reportado con una frecuencia del 75 al 96% de los

casos presentados.^{19,20} Se han propuesto diversos mecanismos de invasión: linfático, vascular, intraperitoneal, neural, intraductal, directo y hasta perineural.^{2,21,22} El tipo histológico con mejor sobrevida es el papilar, llegando hasta 47% a dos años cuando se encuentra localizado en la vesícula biliar; este tipo por desgracia es raro y se encuentra poco relacionado con litiasis, por lo que su diagnóstico temprano generalmente no se logra con frecuencia.^{23,24}

Macroscópicamente se pueden visualizar con las siguientes características: lobulado, polipoideo, papilar, con engrosamiento difuso de la pared y zonas de contractura. El método más utilizado de estadificación es la clasificación de Nevin, que lo divide de la siguiente forma: I: con la lesión confinada sólo a la mucosa, II: involucra la capa muscular, III: todas las capas de la vesícula biliar, IV: invasión a los conductos císticos y/o hepático y V: invasión al hígado y/o metástasis.^{6,24}

El ultrasonido tiene un valor limitado en fases iniciales (tipo I, II y III), aun en estadios avanzados pues sólo reporta ecos hiperecogénicos, igual que las enfermedades benignas como pólipos. En la TAC sólo se detectan lesiones mayores de 3.5 cm, es útil sólo para valorar la extensión del tumor: 90% masa intraluminal, 50% dilatación de los conductos biliares, 52% litiasis, 85% infiltración del hígado. La resonancia magnética tiene el mismo valor; sin embargo, no proporciona ventaja. Actualmente, la colangiografía proporciona una calidad adecuada en las lesiones, que en combinación con los estudios previamente descritos, proporciona un apoyo en el diagnóstico preoperatorio cuando no hay manifestaciones de un estadio avanzado.^{16,23}

La mortalidad en el cáncer de vesícula es muy alta pues su diagnóstico temprano es muy difícil, comparable al del carcinoma del pulmón, aunque la mayoría coincide en que la supervivencia a cinco años es menor de 5%.²⁵

En ocasiones se diagnostica la enfermedad en forma postoperatoria cuando se ha realizado una colecistectomía simple, generalmente por litiasis vesicular; en el estudio histopatológico se reporta un cáncer de vesícula, llamándose carcinoma no aparente de vesícula.²⁶ El pronóstico mejora en pacientes con enfermedad reseca, con bordes libres de tumor; algunos autores recomiendan la reexploración quirúrgica, con resección en cuña del hígado; algunos sugieren, para la curación, extenderse hasta los ganglios de la porta hepática y conductos biliares supra y retroduodenales. En pacientes con estadios II y III, algunos recomiendan además la linfadenectomía supraduodenal de los conductos biliares. En pacientes tratados con radioterapia coadyuvante se encontró una recurrencia local de hasta 86%. La utilidad real de la radioterapia es pobre en estos pacientes con fase avanzada de la enfermedad.

El único tratamiento útil hasta el momento es la cirugía, la cual varía desde colecistectomía simple en casos de carcinoma *in situ*, hasta colecistectomía extendida con resección de los conductos biliares, ligamento hepatoduodenal, pancreatoduodenectomía, lobectomía hepática extendida, linfadenectomía hasta tronco

celiaco, para estadio III y IV. En la literatura japonesa se reportan procedimientos radicales con sobrevida de hasta 45% a cinco años, en estadio IV, y mortalidad operatoria del 0%.²⁷

La radioterapia en general se ha usado como coadyuvante para la cirugía, sin lograrse un aumento en la sobrevida de los pacientes. Algunas series reportan una duplicación en la sobrevida, pero son aislados. La quimioterapia es poco útil, los fármacos más usados son el 5-fluoracilo, etopósido, cisplatino y doxirrubina.^{25,27}

En nuestra serie de 200 casos no se reportó mortalidad relacionada al evento quirúrgico, consideramos que la cirugía tanto abierta como laparoscópica en paciente electivo es un procedimiento seguro y eficaz. En la actualidad, sin duda el abordaje laparoscópico o endoscópico es la cirugía predominante en varias instituciones públicas o privadas en México, observándose en estudios publicados un ajuste en la modalidad laparoscópica en comparación con la cirugía convencional o abierta.²⁸

Consideramos pertinente continuar con la revisión de todas y cada una de las piezas quirúrgicas para reconfirmar nuestros diagnósticos preoperatorios y, en caso de que se encuentre un reporte de patología asociado a una neoplasia ya sea benigna o maligna, informar al paciente en la consulta posoperatoria, para seguir con la conducta más adecuada de manejo multidisciplinario.

Referencias

1. Klöppel G, Adsay V, Konukiewitz B, Kleeff J, Schlitter AM, Esposito I. Precancerous lesions of the biliary tree. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013; 27: 285-297.
2. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder Histologic types, Stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer*. 1992; 70: 1493-1497.
3. Aldridge MC, Bismuth H. Gallbladder cancer: the polyp-cancer sequence. *Br J Surg*. 1990; 77: 363-364.
4. Wong SM, Weissglas IS. Gallbladder wall calcification and gallbladder cancer. *J Am Coll Surg*. 2013; 216: 1223-1224.
5. Schnelldorfer T. Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy? *J Gastrointest Surg*. 2013; 17: 1161-1168.
6. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder, staging, treatment, and prognosis. *Cancer*. 1976; 37: 141-148.
7. Sumiyoshi K, Nagai E, Chijiwa K, Nakayama F. Pathology of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg*. 1991; 15: 315-321.
8. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA*. 1983; 250: 2323-2326.
9. Wanebo HJ, Vezeridis MP. Carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol Suppl*. 1993; 3: 134-139.
10. Yamaguchi K, Tsuneyoshi M. Subclinical gallbladder carcinoma. *Am J Surg*. 1992; 163: 382-386.
11. Xu XQ, Liu W, Li BL, Hong T, Zheng CJ, Wang C, et al. Un-suspected gallbladder cancer during or after laparoscopic cholecystectomy. *Chin Med Sci J*. 2013; 28: 102-106.
12. Bergdahl L. Gallbladder carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladders removed for presumed benign disease. *Ann Surg*. 1980; 191: 19-22.
13. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg*. 1992; 215: 326-331.
14. Chijiwa K, Sumiyoshi K, Nakayama F. Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on the preopera-

- tive diagnosis of the carcinoma of the gallbladder. *World J Surg.* 1991; 15: 322-327.
15. Torterolo E, Aizen B, Silva C, Bargalli L, Misa C, Beltran R. An approach to histologically diagnosed gallbladder carcinoma following cholecystectomy for presumed benign disease. *J Surg Oncol Suppl.* 1993; 3: 175-178.
 16. Kersting-Sommerhoff B, Helmberger H, Bautz W. Radiologic diagnosis and staging of the gallbladder and bile duct tumors. *Endoscopy.* 1993; 25: 86-91.
 17. Kremer B, Henne-Bruns D, Vogel I, Grimm H, Soehendra N. Impact of staging on treatment of biliary carcinoma. *Endoscopy.* 1993; 25: 92-99.
 18. Wanebo HJ, Castle WN, Fechner RE. Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion? *Ann Surg.* 1982; 195: 624-631.
 19. Ouchi K, Suzuki M, Saijo S, Ito K, Matsuno S. Do recent advances in diagnosis and operative management improve the outcome of gallbladder carcinoma? *Surgery.* 1993; 113: 324-328.
 20. Morris DL, Buechley RW, Key CR, Morgan MV. Gallbladder disease and gallbladder cancer among American Indians in tricultural New Mexico. *Cancer.* 1978; 42: 2472-2477.
 21. Perpetuo MN, Valdivieso M, Heibrun LK, Nelson RS, Connor T, Bodey GP. Natural history study of gallbladder cancer: a review of 36 years experience at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *Cancer.* 1978; 42: 330-335.
 22. Seki H, Koyama K, Tanaka J, Sato Y. Neural cell adhesion molecule and perineural invasion in gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 1995; 58: 97-100.
 23. Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin Noth Am.* 1991; 20: 1-19.
 24. McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg.* 1985; 202: 59-63.
 25. Boutros C, Gary M, Baldwin K, Somasundar P. Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future. *Surg Oncol.* 2012; 21: 183-191.
 26. Deziel DJ, Millikan KW, Economou SG, Doolas A, Ko ST, Airan MC. Complications of laparoscopic cholecistectomy: a national survey of 4,292 hospitals and an analysis of 77,604 cases. *Am J Surg.* 1993; 165: 9-14.
 27. Shirai Y, Sakata J, Wakai T, Ohashi T, Hatakeyama K. "Extended" radical cholecystectomy for gallbladder cancer: long-term outcomes, indications and limitations. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 4736-4743.
 28. González RV, Marengo CCA, Chávez GA, González DS, Montalvo JE. Colectomía laparoscópica: resultados de la experiencia del Hospital General de México, a nueve años de implementada. *Rev Mex Cir Endoscop.* 2002; 13: 71-73.