



Carcinoma de vesícula biliar: Una neoplasia subestimada

Gerardo Aristi Urista,* Mario Pérez-Peña Díaz-Conti,** Ma. Virgilia Soto Abraham*

RESUMEN

El carcinoma de vesícula biliar es una neoplasia subestimada en nuestro país, principalmente por tres razones: elevada frecuencia de error diagnóstico, epidemiología poco conocida y decremento en la práctica de autopsias que confirmen la causa de muerte. Hicimos un estudio retrospectivo de 4,769 autopsias consecutivas para comparar la frecuencia del carcinoma de vesícula biliar con el resto de carcinomas de tubo digestivo. Nuestros resultados indican que este tumor es muy frecuente. Ocupó el primer lugar como causa de muerte sobre el resto de neoplasias malignas del tubo digestivo: en general (25.8% del total), y en mujeres (34.6%). El diagnóstico clínico fue incorrecto en el 69% de los casos. La autopsia es obligada si deseamos tener una idea real sobre su frecuencia. Es un error considerar al carcinoma de vías biliares extrahepáticas y al carcinoma de vesícula biliar como una misma entidad, pues tienen diferencias clínicocánceropatológicas considerables. Aunque es muy probable que exista susceptibilidad genética para el carcinoma de vesícula biliar en la población indígena y mestiza del país, la etiopatogenia de esta neoplasia continúa siendo un misterio.

Palabras clave: Carcinoma de vesícula biliar, carcinoma de vías biliares extrahepáticas, carcinomas de tubo digestivo.

ABSTRACT

Gallbladder carcinoma is or underestimated importance in Mexico due to a high frequency of diagnostic error, unknown epidemiology, and a decrease in autopsy practice to confirm the cause of death. This is a retrospective study of 4769 consecutive autopsies to compare the frequency of gallbladder carcinoma with other digestive tract carcinomas. Our results suggest that gallbladder carcinoma a very common entity. It was the principal cause of death of all malignant tumors of the digestive tract: in general (25.8%), and in women (34.6%). The clinical diagnosis was incorrect in 69%. Autopsy is mandatory to have a real idea of its frequency. It is a mistake to consider gallbladder carcinoma and extrahepatic bile duct carcinoma as the same entity, because they have considerable clinico-pathological differences. Although it is very likely that there is genetic susceptibility for gallbladder carcinoma in indian and mixed population in the country, pathogenesis is still a mystery.

Key words: Gallbladder carcinoma, bile duct carcinoma, digestive tract carcinomas.

INTRODUCCIÓN

En la sala de autopsias de nuestro hospital es muy frecuente encontrar casos de enfermos que han muerto a consecuencia de carcinoma de vesícula biliar (CAVB). La mayor parte de ellos son «hallaz-

gos inesperados» pues no fueron diagnosticados correctamente en vida. Se sabe que la población que aquí se atiende (principalmente indígena y mestiza) es representativa de la mayor proporción de habitantes del país, por lo que creemos firmemente que el CAVB es una de las neoplasias malignas más frecuentes del tubo digestivo en México.

Esta afirmación puede resultar sorprendente para muchos médicos, sobre todo aquellos que creen que la práctica de autopsias es obsoleta y que la medicina contemporánea está fuera de la morgue. No obstante, el CAVB es clínicamente

* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de México. Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

** Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

subestimado, principalmente por dos razones: 1) no produce signos y síntomas específicos, lo que deriva en diagnósticos clínicos erróneos; 2) la creencia equivocada de que es una neoplasia rara. Esto último debido, en gran medida, a la aplicación indebida de datos epidemiológicos obtenidos en otros países, particularmente Estados Unidos, donde este tumor se ve rara vez.

Aunque se conocen bien algunos detalles clínico-patológicos del CAVB, algunas de sus características epidemiológicas aún no son bien comprendidas. Debido a lo anterior, es importante efectuar un estudio de casos confirmados por autopsia, en el que se compare la frecuencia de esta neoplasia con otros tumores del tubo digestivo, y se evalúe la certeza diagnóstica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio descriptivo, no experimental, retrospectivo, longitudinal, en un periodo de seis años (1988-1993), en el que se analizaron 4,769 autopsias consecutivas, efectuadas en el Hospital General de México. Se recopilaron todos los casos de carcinomas de tubo digestivo y glándulas accesorias (esófago, estómago, intestino delgado, colon, hígado, páncreas, vesícula biliar y vías biliares extrahepáticas).

Fueron incluidos todos los casos, de cualquier edad y sexo, que contaron con un protocolo de autopsia completo y laminillas con cortes histológicos. Se estudiaron las siguientes variables: sexo, edad, órgano de origen del carcinoma, tipo macro y microscópico del tumor, sitios de diseminación, manifestaciones clínicas, exámenes de gabinete empleados y diagnóstico clínico.

La información se obtuvo de los archivos de autopsia de la Unidad de Patología del Hospital General de México. En todos los casos se revisaron los cortes histológicos para confirmar el tipo microscópico del tumor.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 4,769 autopsias, 240 de éstas correspondieron a carcinomas de tubo digestivo (5.04% del total). Los órganos primarios del cáncer, en orden decreciente de frecuencia fueron: vesícula biliar ($n = 62$, 25.8%), estómago ($n = 56$, 23.3%), páncreas ($n = 36$, 15%), carcinoma hepatocelular ($n = 29$, 12.08%), colon ($n = 21$, 8.75%), esófago ($n = 19$, 7.91%), colangiocarcinoma ($n = 6$, 2.5%), carcinoma

del ámpula de Vater ($n = 6$, 2.5%), y carcinoma de vías biliares extrahepáticas ($n = 5$, 2.08%).

En mujeres, el CAVB ocupó el primer lugar con 34.6% del total de carcinomas de tubo digestivo, seguido por estómago (18.8%) y páncreas (15.8%). En hombres, el carcinoma gástrico ocupó el primer lugar con 29%, seguido por CAVB (15%) y páncreas (14%).

En general, el CAVB ocupó un 1.3% del total de autopsias, 46 casos (77%) ocurrieron en mujeres y 16 (23%) en hombres. La edad promedio para el CAVB fue de 66 años (máxima de 88 años, y mínima de 27). El tipo macroscópico predominante fue el infiltrante ($n = 58$, 93.5%) (*Figuras 1 y 2*), el tipo

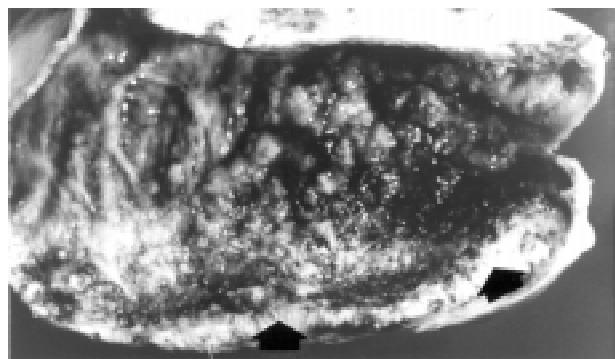


Figura 1. Carcinoma de vesícula biliar de tipo infiltrante. La vesícula biliar se encuentra abierta y se han extraído los cálculos. Prácticamente no hay tumor en el interior del órgano, si acaso, la mucosa tiene una superficie ligeramente irregular. La pared está un poco engrosada; sin embargo, se encuentra infiltrada totalmente por tumor (flechas).

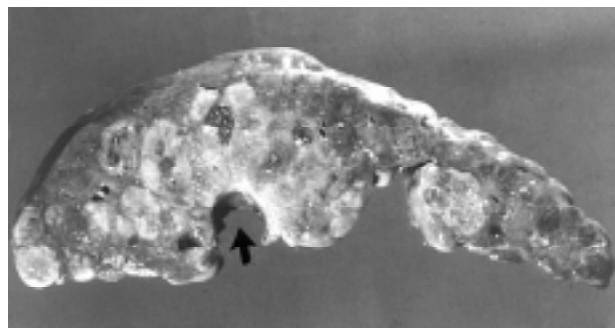


Figura 2. Carcinoma de vesícula biliar de tipo infiltrante. Superficie de corte del hígado donde se identifica una hendidura semicircular que corresponde a la vesícula biliar (flecha). Puede verse cómo no hay tumor en la luz, pero hay infiltración masiva característica del hígado en forma «de abanico», partiendo del lecho vesicular hacia la periferia del órgano.

fungante sólo ocurrió en tres (6.5%) (*Figura 3*). Los tipos microscópicos predominantes fueron: adenocarcinoma ($n = 55$, 88.7%-) (*Figura 4*), ade-noescamoso ($n = 5$, 8.06%) e indiferenciado ($n = 3$, 4.83%). Los sitios de metástasis fueron: hígado ($n = 54$, 87.09%), ganglios linfáticos regionales ($n = 39$, 62.9%), pulmones ($n = 21$, 33.87%) y peritoneo ($n = 15$, 24.19%). La principal manifestación clínica fue el dolor abdominal ($n = 42$, 67.74%) seguido por ictericia ($n = 33$, 53.22%) y pérdida de peso ($n = 28$, 45.16%). Masa abdominal palpable ($n = 17$, 27.4%) y hepatomegalia ($n = 13$, 20.9%) ocurrieron más raramente.

Clínicamente, se emplearon numerosas técnicas de ayuda diagnóstica: ultrasonografía en 33 casos, laparotomía exploradora en 13, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada en cuatro, panendoscopia en tres y tomografía axial computada en tres. A pesar de esto, el diagnóstico fue incorrecto en 46 (69%).

Por otro lado, sólo se encontraron cinco casos de carcinoma de vías biliares extrahepáticas (CAVBEH) (0.1% del total de autopsias y 2.08% de los carcinomas de tubo digestivo). De éstos, tres ocurrieron en la unión de los conductos hepáticos («tumor de Klatskin») y dos en el tercio superior del colédoco. Tres casos (60%) se presentaron en mujeres. La edad promedio fue 59 años (máxima 68, mínima 36). El tipo microscópi-

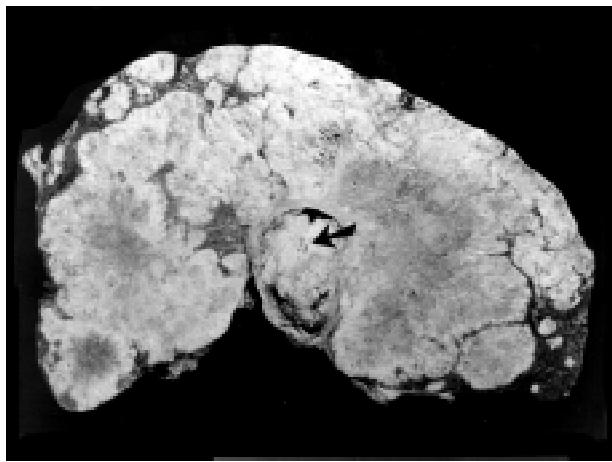


Figura 3. Carcinoma de vesícula biliar de tipo fungante. Superficie de corte del hígado. En el interior de la vesícula biliar se observa un tumor que hace prominencia hacia la luz (flecha). Hay además infiltración hepática masiva a partir del lecho vesicular. Compárese con la figura 2: en ambos casos el patrón de invasión en el hígado es similar, aunque en aquél el tumor en la vesícula biliar no es aparente (tipo infiltrante).

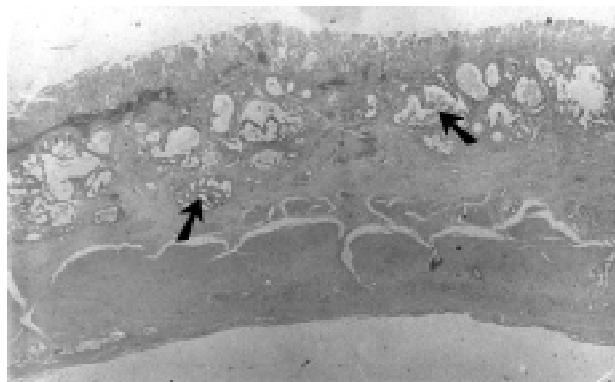


Figura 4. Adenocarcinoma infiltrante de vesícula biliar. Fotomicrografía con poco aumento de la pared de una vesícula biliar infiltrada totalmente por una neoplasia que forma glándulas (flechas). Nótese cómo el tumor no hace prominencia sobre la superficie (H/E, 2.5X).

co predominante fue el adenocarcinoma ($n = 4$, 80%); hubo un carcinoma neuroendocrino (20%). Los sitios principales de metástasis fueron: hígado (60%), ganglios linfáticos regionales (40%), pulmones (20%) y peritoneo (20%). En 80% de los casos, el diagnóstico clínico fue incorrecto, a pesar de haberse utilizado varias técnicas: ultrasonografía (100% de los casos), laparotomía exploradora (60%) y colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (40%). La manifestación predominante (100%) fue la ictericia seguida por dolor abdominal (60%) y hepatomegalia (40%).

DISCUSIÓN

El carcinoma de vesícula biliar (CAVB) es la neoplasia maligna más frecuente de las vías biliares.

Dos hechos indiscutibles sobre el CAVB tienen interés epidemiológico: su prevalencia con gran variación geográfica y su etiopatogenia desconocida.

El CAVB es una enfermedad de adultos viejos (el 90% ocurre durante o después de la sexta década de vida) y afecta predominantemente a mujeres con una relación 3-4:1. Esta relación puede ser extrema en determinados grupos étnicos: en los mapuches chilenos es de 11.5:1. Nuestros resultados sobre la edad de presentación y el predominio en mujeres concuerdan perfectamente con lo publicado en otros sitios.^{1,2}

Sin embargo, se sabe que la incidencia de este tumor no es uniforme en el mundo. Varía grandemente en distintas áreas geográficas, e incluso en grupos raciales diferentes dentro de una misma re-

gión. La prevalencia en asiáticos y diversos grupos indígenas de norte y sudamérica es muy alta.³⁻⁶

En países con población mayoritaria de ascendencia occidental la frecuencia en estudios de autopsia se ha informado entre el 0.5 al 2.6%.^{2,7,8} En Estados Unidos ocupa apenas el 2% de las neoplasias malignas en general, y el quinto lugar entre las del tracto gastrointestinal, con una incidencia entre 1.4 y 2.5 casos por 100,000 habitantes. En ese país, la mayor proporción ocurre en individuos de ascendencia latina e indígenas norteamericanos del suroeste; es raro en blancos de extracción europea y excepcional en negros. Causa un total de sólo 6,500 muertes por año.⁸⁻¹⁰ Por esta razón, quizás se le da poca atención. En Chile, el CAVB es la principal causa de muerte en mujeres y es el sitio con mayor incidencia mundial (9 por cada 100,000 mujeres), y donde tiene la tasa de mortalidad más alta (6.7% de las muertes por cáncer).¹¹⁻¹³

No se sabe con certeza si estas variaciones en la prevalencia son resultado de factores genéticos o ambientales. Por este hecho, las estadísticas elaboradas en otros países no son aplicables en México, donde se ha calculado una incidencia de 8.5 x 100,000.¹⁴

Desafortunadamente, hay pocos estudios epidemiológicos de CAVB en México y la mayoría no muestran la magnitud del problema. Casi todos lo subestiman, por estar basados fundamentalmente en diagnósticos clínicos, no confirmados por autopsia, o en estudios efectuados con especímenes quirúrgicos.¹⁵⁻¹⁸

Los resultados obtenidos deben tomarse con reserva, por las siguientes razones:

1. En general, en numerosos hospitales de diversos países, se ha demostrado gran discrepancia (de 10 a 58%) entre los diagnósticos clínicos y los anatomo-patológicos obtenidos mediante autopsia.¹⁹⁻²³
2. La mayor parte de casos de CAVB son «hallazgos inesperados» en el estudio posmortem; en otras palabras, por lo general el diagnóstico clínico es incorrecto.
3. El número de casos de CAVB encontrados incidentalmente en colecistectomías efectuadas por colecistitis y/o litiasis es realmente bajo (1 a 2.8%).²⁴⁻²⁶
4. Finalmente, con frecuencia se encuentran mezclados los datos de CAVB y CAVBEH lo que es incorrecto, puesto que se trata de neoplasias completamente diferentes, como se discutirá más adelante.

Los únicos estudios en nuestro país, hechos en material de autopsia (hasta donde sabemos), corresponden al análisis de 13,545 autopsias (Cortés y colaboradores) en el Hospital 20 de Noviembre (ISSSTE) donde ocupó el 0.6% del total.²⁷ Y a la revisión de 2,000 tumores malignos en 11,707 autopsias (Rodríguez y asociados) en el Hospital General de México, en donde el CAVB ocupó el cuarto lugar general (6.8% después de carcinomas de pulmón, cérvix, y estómago; ocupó el segundo lugar como causa de muerte en mujeres (9.3%), después del carcinoma del cérvix (21.3%), y el décimo segundo en hombres (3.7%).²⁸

La etiopatogenia de estas neoplasias continúa siendo un misterio. Se les ha relacionado con carcinógenos internos (derivados del ácido cárboxílico) y externos.^{6,29} Se acepta que el carcinoma invasor se desarrolla en una mucosa anormal con metaplasia intestinal o pilórica, a partir de lesiones precursoras denominadas «displasia» y «carcinoma *in situ*», que lo preceden comúnmente por 10 o 15 años. Sólo una pequeña proporción se origina de pólipos displásicos (adenomas).³⁰

Es muy probable que exista algún tipo de susceptibilidad genética para el CAVB entre los indígenas americanos; y que la alta incidencia de este tumor en países como Chile, Bolivia y México, donde predomina la población mestiza, sea el resultado de mezcla racial indígena e hispánica. Hay incluso, algunos informes de casos familiares. A pesar de todo, hasta el momento, no se ha logrado establecer con certeza un claro origen genético para esta neoplasia.

Se cuenta con información muy limitada sobre los cambios moleculares involucrados en la patogenia. Se ha demostrado alteración secundaria y aditiva de varios protooncogenes y genes supresores de cáncer en el desarrollo del CAVB y CAVBEH (p16, DCC, c-erb-B2, K-ras, p53, RB, VHL). El que exista similitud en las alteraciones genéticas entre las dos neoplasias puede indicar que el mecanismo de desarrollo molecular sea parecido, pero no forzosamente que tengan la misma etiología. Por otro lado, han sido pocos los estudios citogenéticos hechos en CAVB y CAVBEH. Aunque se han detectado alteraciones en varios loci, hasta el momento no existe alguna que sea específica. Sólo se ha determinado que la presencia de aneuploidía o poliploidía se correlaciona con peor pronóstico.^{11,13,31-36}

Se conoce bien el paralelismo epidemiológico del CAVB con la litiasis vesicular, sobre todo con cálculos de colesterol, aunque no es clara su rela-

ción patogénica. De hecho, los grupos étnicos que tienen alta prevalencia de CAVB (amerindios, mexicanos, chilenos, bolivianos) tienen también alta prevalencia de litiasis vesicular.^{3,8,12,37,38} El tumor se encuentra comúnmente en vesículas litiásicas (80-100%); sin embargo, el riesgo de un paciente con colelitiasis de desarrollar CAVB es sólo de 1-3%.^{11,12,39} El trauma y la inflamación del epitelio pueden tener importancia patogénica. Algunos autores inclusive han sugerido que el tamaño de los cálculos pudiera relacionarse con el riesgo de presentar CAVB. Sin embargo, la alta prevalencia del CAVB en estas poblaciones no parece depender exclusivamente de la presencia de cálculos. Es posible que intervengan otros componentes de la bilis: sales y ácidos biliares, fosfolípidos, etcétera. Algunos estudios epidemiológicos y experimentales, apoyan este hecho.⁴⁰⁻⁴²

Otras condiciones asociadas en una minoría de casos incluyen enfermedad inflamatoria crónica intestinal, poliposis adenomatosa familiar/síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, vesícula «de porcelana» y unión de los conductos pancreático-biliar anormal.⁴³⁻⁴⁹

El aspecto macroscópico de este tumor es variable, y con mucha frecuencia pasa inadvertido para el cirujano o el patólogo, pues la forma más común es la infiltrante (*Figuras 1 y 2*), donde no se encuentra tumor exofítico en la luz de la vesícula biliar, y el engrosamiento de la pared se confunde con un proceso inflamatorio y fibrótico. Menos frecuente es la variante exofítica o fungante donde la neoplasia hace prominencia en el interior del órgano (*Figura 3*). En ambos casos, debido a la contigüidad anatómica, es muy común la invasión directa del hígado, que es sumamente característica pues, durante la autopsia, la superficie de corte del tumor recuerda «un abanico» o un «triángulo invertido», con un vértice orientado hacia el lecho vesicular (*Figuras 2 y 3*). También son frecuentes las metástasis hepáticas o en ganglios linfáticos regionales; con menor frecuencia se describen metástasis o invasión de otros órganos como estómago, duodeno, etcétera. Histológicamente, la mayor parte corresponden a adenocarcinomas bien diferenciados (*Figura 4*).^{50,51}

Los síntomas y signos clínicos son poco específicos. A pesar de los avances en las técnicas de imagen, el diagnóstico preoperatorio correcto es realizado en menos del 10% de los pacientes.⁷ Además, el enfermo es casi siempre inoperable. Algunos estudios han demostrado que el 50-70% de los casos se

encuentran en estadio 5 (enfermedad metastásica) al momento del diagnóstico, por lo que las posibilidades de curación son mínimas.⁵¹⁻⁵³

El pronóstico es sumamente malo, con supervivencias generales de 12% y 4% a uno y cinco años, respectivamente.¹⁰ Aunque el tipo macro y microscópico de la neoplasia puede influir algo, se ha demostrado que el factor pronóstico más confiable es el estadio clínico-patológico:

Estadio 1: Confinado a la mucosa.

Estadio 2: Extensión a la capa muscular.

Estadio 3: Extensión a la capa perimuscular.

Estadio 4: Metástasis en el ganglio linfático cístico.

Estadio 5: Extensión hepática o metástasis a distancia.⁵⁴⁻⁵⁷

El único tratamiento curativo es la cirugía; desafortunadamente, la mayor parte de los casos son inoperables al momento del diagnóstico. Aún para estadios 4 con cirugía radical (colecistectomía más lobectomía hepática derecha y linfadenectomía regional), la supervivencia a cinco años es tan sólo de 11%.⁵⁴ La radio y quimioterapia son inútiles.

A pesar de que el espectro histológico del CAVB y el CAVBEH es similar, y de que los cambios moleculares en uno y otro son también parecidos, el CAVBEH tiene diferencias clínicas y epidemiológicas importantes con el CAVB (*Cuadro I*). La explicación de este hecho aún no es clara. Posiblemente esté relacionada con factores etiológicos diferentes que originen alteraciones moleculares similares en ambos sitios.⁵⁸

El CAVBEH es, con mucho, una neoplasia menos frecuente. En Estados Unidos se ha encontrado en 0.012 a 0.54% de casos en series de autopsia. Por lo común se presenta en adultos viejos (sexta-séptima décadas de vida), pero tiene ligera predilección por el sexo masculino (relación hombre:mujer de 1-3:1). Se asocia a colelitiasis con menor frecuencia (30%) y sólo en 10% de los casos se encuentran cálculos en los conductos biliares extrahepáticos.^{14,59} Una minoría de casos se han encontrado asociados con colitis ulcerosa crónica idiopática, colangitis esclerosante primaria, quistes coledocianos, infestación por *Clonorchis sinensis*, fibrosis quística, poliposis adenomatosa del colon, etcétera. El 90% de los enfermos tienen ictericia obstructiva. Se requiere de coangiografía para su diagnóstico.

A pesar de todas estas características que hacen del CAVBEH una neoplasia distinta del CAVB, con mucha frecuencia los datos epidemiológicos

Cuadro I. Comparación entre carcinoma de vesícula biliar (CAVB) y carcinoma de vías biliares extrahepáticas (CAVBEH).

	CAVB	CAVBEH
Incidencia variable por región geográfica	Sí	No
Más frecuente en ciertos grupos étnicos	Sí	No
Predomina en mujeres	Sí	No
Asociado con litiasis	Sí	No
Asociado con colitis ulcerosa crónica idiopática y colangitis esclerosante primaria	No	Sí
Ictericia obstructiva al inicio	No	Sí
Colangiografía esencial para diagnóstico	No	Sí
Confundido con lesiones fibro-inflamatorias	Sí	Sí
Adenocarcinoma es el tipo más común	Sí	Sí
Antígeno carcinoembrionario sérico elevado	Sí	Sí
Mal pronóstico	Sí	Sí
Mutación en genes K-ras, p53, erb-B-2	Sí	Sí

Modificado de Jessurun J, Albores-Saavedra J. Gallbladder and extrahepatic biliary ducts. En: *Anderson's pathology*. 10th ed. Mosby, 1996, p. 1883.

del CAVB y el CAVBEH se encuentran mezclados en los registros de diversos países. Esto, desde nuestro punto de vista, es erróneo, pues estos dos tumores tienen más diferencias que similitudes (*Cuadro I*).

Macroscópicamente, el CAVBEH es una neoplasia de aspecto variable. El tipo esclerótico, que es el más frecuente, puede pasar desapercibido al ser confundido con fibrosis. Ocurre con frecuencia decreciente en el hilio hepático, el tercio medio, y el tercio distal del colédoco. El 95% de los casos corresponden a adenocarcinomas. El pronóstico general es también sumamente malo (supervivencia a cinco años de 5%). Los tumores distales tienen la mayor posibilidad de curación, aunque todavía se debate el tratamiento quirúrgico de elección. La diseminación ocurre fundamentalmente en hígado y ganglios linfáticos regionales.^{60,61}

CONCLUSIONES

El CAVB es una neoplasia subestimada en nuestro país. Tres factores contribuyen a esto: epidemiología poco conocida, elevada frecuencia de error en el diagnóstico clínico y decremento general en la práctica de autopsias que confirmen las causas de muerte.

Debido a que la mayor parte de los casos de CAVB se manifiestan en estadio avanzado y tienen muy mal pronóstico, el estudio *posmortem* es obligado para tener una idea real sobre su frecuencia.

El CAVB, en nuestro país es una neoplasia muy frecuente. En este estudio ocupó el primer lugar como causa de muerte comparado con todos los

carcinomas de tubo digestivo: en general (25.8% del total) y en mujeres (34.6%).

Aunque en el CAVB y el CAVBEH se han demostrado alteraciones moleculares similares, esto no implica forzosamente que tengan la misma etiología. El CAVB tiene diferencias clínicas y epidemiológicas importantes con el CAVBEH. Es un grave error considerarlos como una misma entidad.

Hasta el momento, aunque es muy probable que exista algún tipo de susceptibilidad genética para el CAVB en la población indígena y mestiza, la etiopatogenia de estos dos tumores continúa siendo un misterio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roa I, Araya JC, De Aretxabala X, Salinas C, Witsuba I. Cáncer de la vesícula biliar en la IX región de Chile. *Patología* 1990; 28: 97-101.
2. 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* 1989; 84: 386-390.
3. Comess LJ, Bennet PH, Burch TA. Clinical gallbladder disease in Pima Indians. *N Eng J Med* 1967; 276: 894-898.
4. Nelson BD, Porvaznik J, Benfield JR. Gallbladder disease in Southwestern American Indians. *Arch Surg* 1971; 103: 41-43.
5. Kravetz RE. Etiology of biliary tract disease in Southwestern American Indians. *Arch Surg* 1963; 46: 392-398.
6. Devor EJ, Buecley RW. Gallbladder cancer in Hispanic New Mexicans II: Familial occurrence in two Northern New Mexico Kindreds. *Cancer Genet Cytogenet* 1979; 1: 139-145.
7. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Clinicopathologic study of asymptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy. *Cancer* 1989; 64: 98-103.
8. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 929-941.

9. Maringhini A. Gallstones, gallbladder cancer and other gastrointestinal malignancies. *Ann Int Med* 1987; 107: 30-35.
10. Diehl AK. Epidemiology of gallbladder cancer: A Synthesis of recent date. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 1209-1213.
11. Witsuba I, Sugio K, Hung J, Kishimoto Y, Virmani A, Roa I, Albores-Saavedra J, Gazdar A. Allele-specific Mutations Involved in Pathogenesis of Endemic Gallbladder Carcinoma in Chile. *Can Res* 1995; 55: 2511-2515.
12. Jessurun J, Méndez SN, López AM, Hernández AM, Uribe M. Epidemiología y algunas consideraciones etiológicas en relación al carcinoma de la vesícula biliar. *Rev Gastroenterol Mex* 1991; 56: 197-200.
13. Medina F, Csendes A. Características epidemiológicas del cáncer en Chile. *Rev Med Chile* 1983; 111: 69-77.
14. Albores-Saavedra J, Henson DE. Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Atlas of tumor pathology*. 2nd. series, fascicle 22. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1986: 28.
15. Secretaría de Salud. *Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México, Trienio 1993-1995*. México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, 1997: 25-27.
16. Villalobos J, Vargas F, Villarreal H et al. Estudio prolectivo de 10 años de cáncer de aparato digestivo. *Rev Gastroenterol Mex* 1991; 56: 197.
17. Pacahuala CM, Pérez AE, Córdova LJ, Domínguez MH. Carcinoma de vesícula biliar. Hallazgo incidental en colecistectomía por litiasis. *Rev Med IMSS* 1996; 34: 275-278.
18. Murphy SE, Chávez ML. La vesícula biliar: La experiencia de treinta y cuatro años en un laboratorio de patología quirúrgica. *Patología* 1995; 33: 177-78.
19. Brooks JP, Dempsey J. How Can Hospital Autopsy Rates Be Increased? *Arch Pathol Lab Med* 1991; 1107-1111.
20. Lazos O, Arroyo A, Guerrero G, Jastrow L, Hernández M. Discrepancia diagnóstica clínico-patológica. *Rev Med Hosp Gral* 1997; 60: 6-12.
21. Anderson RE, Hill RB, Gorstein F. A model for the autopsy-based quality assessment of medical diagnostics. *Hum Pathol* 1990; 21: 174-181.
22. Sanner MA. In Perspective of the Declining Autopsy Rate. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 878-883.
23. Veress B, Alafuzoff I. A Retrospective Analysis of Clinical Diagnoses and Autopsy Findings in 3,042 Cases During Two Different Time Periods. *Hum Pathol* 1994; 25: 140-145.
24. Donaldson LA, Busuttil A. A clinicopathological review of 68 carcinomas of the gallbladder. *Br J Surg* 1975; 62: 26-32.
25. Aretxabala X, Roa I, Araya JC, Burgos L et al. Operative findings in patients with early forms of gallbladder cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 291-293.
26. Fraumeni JF. Cancer of the pancreas and biliary tract: epidemiological considerations. *Cancer Res* 1975; 35: 3437-3446.
27. Cortés T, Hurtado H, Ibarra I, Sánchez R. Carcinoma de vesícula biliar y litiasis vesicular en material de autopsia. Estudio de 25 años. *Cirugía y Cirujanos* 1992; 59: 88-92.
28. Rodríguez MH, Arroyo VA, Jastrow BL, Gutiérrez CM, Duarte TR, Chávez ML et al. *Distribución de metástasis en 2000 tumores malignos de pacientes mexicanos*. Cartel presentado en el LI Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Patólogos, Veracruz, Ver., Mayo de 1998.
29. Lake JR. Benign and malignant neoplasms of the gallbladder, bile ducts and ampulla. In: Sleisinger and Fortran (eds). *Gastrointestinal disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 1891.
30. Albores-Saavedra J, Alcántara-Vázquez A, Cruz-Ortiz H, Herrera-Goepfert R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. *Cancer* 1980; 45: 919-927.
31. Suzuki T, Takano Y, Kakita A, Okudaira M. An immunohistochemical and molecular study of c-erbB2 amplification and prognostic relevance in gallbladder cancer. *Path Res Pract* 1993; 189: 283-292.
32. Kamel D, Pääkkö P, Nuorva K et al. p53 and c-erbB2 protein expression in adenocarcinomas and epithelial dysplasias of the gallbladder. *J Pathol* 1993; 170: 67-72.
33. Hanada K, Itoh M, Fujii K, Tsuchida A, Ooishi H, Kajiyama G. K-ras and p53 mutations in Stage I gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Cancer* 1996; 77: 452-458.
34. Tada M, Yokosuka O, Omata M, Otho M, Isono K. Analysis of ras gene mutations in biliary and pancreatic tumors by polymerase chain reaction and direct sequencing. *Cancer* 1990; 66: 930-935.
35. Watanabe M, Asaka M, Tanaka J, Kurosawa M, Kasai M, Miyazaki T. Point mutation of K-ras gene codon 12 in biliary tract tumors. *Gastroenterology* 1994; 107: 1147-1153.
36. Takagi S, Naito E, Yamanouchi H, Ohtsuka H, Kominami R, Yamamoto M. Mutation of the p53 gene in gallbladder cancer. *Tohoku J Exp Med* 1994; 172: 283-289.
37. Keill RH, de Weese MS. Primary carcinoma of the gallbladder. *Am J Surg* 1973; 125: 726-729.
38. Arminski TC. 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.
39. Russel PW, Brown CH. Primary cancer of the gallbladder. *Ann Surg* 1950; 132: 121-128.
40. Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsed G, Domeloff L. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: An interracial study. *Inter J Epidemiol* 1989; 18: 50-54.
41. Weiss KM, Ferrell RE, Hanis CL, Styne PN. Genetics and Epidemiology of Gallbladder Disease in New World Native Peoples. *Am J Hum Genet* 1984; 36: 1259-1278.
42. Fother JG. The experimental induction of primary carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1955; 8: 689-700.
43. Wada K. Carcinoma and polyps of the gallbladder associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 943-946.
44. Walsh N. Biliary neoplasia in Gardner's syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 76-77.
45. O'Connor. Primary carcinoma of the gallbladder associated with ulcerative colitis. *Postgrad Med J* 1986; 62: 871-872.
46. Joffe N, Antonioli DA. Primary carcinoma of the gallbladder associated with chronic inflammatory bowel disease. *Clin Radiol* 1981; 32: 319-324.
47. Kimura K. Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Gastroenterology* 1985; 89: 1258-1265.
48. Bembi VA. Poliposis coli associated with adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1984; 53: 2561-2563.

49. Kinoshita H. Carcinoma of the gallbladder with an anomalous connection between the coledochus and the pancreatic duct. *Cancer* 1984; 54: 762-769.
50. Albores-Saavedra J. The WHO histological classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Cancer* 1992; 70: 410.
51. Fahim RB. Carcinoma of the gallbladder. A study of its modes of spread. *Ann Surg* 1962; 156: 114-124.
52. Hamrick RE. Primary carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1982; 195: 270-273.
53. Frieddman MD, Wheeler WE. Cancer of the gallbladder. *Southern Medical J* 1990; 83: 485-486.
54. Nevin JE. Carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1976; 37: 141-148.
55. Johnnson LA. Gallbladder adenocarcinoma: the prognosis significance of the histologic grade. *J Surg Oncol* 1987; 34: 16-18.
56. Ouchi K. Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma. *Surgery* 1987; 101: 731-737.
57. Roberts JW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Clin north Am* 1986; 66: 743-749.
58. Longnecker Ds, Guay-Terhune P. The case for parallel classification of biliary tract and pancreatic neoplasms. *Mod Pathol* 1996; 9: 828-837.
59. Souns HU, Borchard F. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. A *postmortem* study of 65 cases. *J Surg Oncol* 1987; 34: 6-12.
60. Strom BL. International variations in epidemiology of cancers of the extrahepatic biliary tract. *Cancer Res* 1985; 45: 5165-5168.
61. Beazley RM. Clinicopathological aspects of the high bile duct cancer. *Ann Surg* 1984; 199: 623-636.

Dirección para correspondencia:

Dr. Gerardo Aristi U.

Hospital General de México
Servicio de Anatomía Patológica (310)
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México D.F.
Teléfono: 5578-46-08
Correo-e:garisti@mpsnet.com.mx