

Cáncer de la vesícula biliar en colecistectomías por litiasis

Iván Roa Esterio¹, Pablo Guzmán González¹, TM Gilda Ibacache Suárez¹, Juan Araya Oróstica¹, Miguel Villaseca Hernández¹, Xabier de Aretxabala Urquiza², Juan Roa Strauch¹, Sergio Muñoz Navarro³

¹ Dpto. Anatomía Patológica y Citopatología Hospital Temuco. ² Dpto. de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera.

³ Dpto. Epidemiología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera. Chile. iroa@ufro.cl

RESUMEN

El diagnóstico de cáncer de la vesícula biliar (CVB) sobre el 80% de los casos es incidental. El estudio histológico rutinario incluye la toma de muestras de los distintos segmentos cuya exactitud y confiabilidad no ha sido demostrada. El objetivo fue determinar la presencia de falsos negativos y valor predictivo en el estudio rutinario en colecistectomías.

Se realizó el estudio seriado completo de 150 vesículas biliares diagnosticadas como colecistitis agudas o crónicas, a fin de determinar la presencia de lesiones preneoplásicas o neoplásicas, no detectadas en el examen inicial.

El grupo estudiado incluyó a 114 mujeres y 36 hombres, con una edad promedio fue 44 años (DS 15,2 años) El estudio histológico inicial se realizó con un promedio de 2,95 muestras por caso (rango 2-5 muestras). La longitud promedio de las muestras iniciales fue de 6,9 cm, equivalente al 76% de la pieza quirúrgica. (Longitud vesicular de 9,1 cm rango 1 a 12,5 cm). El mapeo de los casos se realizó mediante 2169 inclusiones y cortes histológicos (promedio 14,5 DS 4,3). No se detectó tumor en ninguno de ellos. En dos casos la revisión de las preparaciones iniciales mostró diferencias diagnósticas con el diagnóstico inicial. Uno de los casos fue clasificado como displasia epitelial.

Nuestros resultados demuestran que el estudio histológico rutinario de la vesícula biliar mediante muestras que representen los tres segmentos con una longitud de al menos el 75% de la longitud vesicular no presenta falsos negativos, detecta la totalidad de los carcinomas incipientes y avanzados y la gran mayoría de las lesiones displásicas.

Palabras Claves: Vesícula biliar, cáncer, diagnóstico histológico.

Gallbladder cancer in cholecystectomies by lithiasis

SUMMARY

Background: The diagnosis of gallbladder cancer (CVB) on 80% of the cases is incidental. The routine histological study includes sampling from the different segments. However, there is not evidence that supports this methodology particularly in countries with high incidence of gallbladder cancer. The objective is to determine the presence of false negatives and predictive value of the routinary study in gallbladder specimens.

Material and Method: one hundred fifty gallbladder with initial diagnosis like acute or chronic cholecistitis were fully mapped, in order to determine the presence of dysplastic or neoplastic lesions, not detected at the first examination.

Results: the group included 114 women and 36 men, with an average of age 44 years (DS 15.2 years). The routinary histological study was made with an average of 2.95 samples by case (range 2-5 samples). The length of the initial samples was of 6.9 cm, equivalent to 76% of the gallbladder length (average of 9 cm range 1 to 12.5 cm). The 150 cases were mapped by means of 2.169 histological sections (average 14.5 DS 4.3). Tumor in any of them was not detected. In two cases the initial slides showed differences with the first diagnosis. One of them was re-classified as dysplasia.

Conclusion: our results demonstrate that the histological study of the gallbladder by means of representative samples of the three segments with a length of at least 75% of the total gallbladder length does not present false negatives, detecting every early and advanced carcinoma and most of the dysplastic lesions.

Key words: Gallbladder, cancer, histological samples, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la vesícula biliar es una de las neoplasias más frecuentes en países como México, Bolivia, India y Chile entre otros (1). En este último, la tasa de mortalidad en ambos sexos es la más alta del mundo (2), llegando a constituir uno de los más graves problemas de Salud Pública en la población chilena (3-6).

El diagnóstico de cáncer vesicular se sospecha en la minoría de los casos durante la colecistectomía indicada por litiasis o colecistitis aguda y en la mayoría de los casos se establece posterior al examen histopatológico de la vesícula biliar. Un hecho importante es que alrededor del 35% de los cánceres vesiculares diagnosticados en piezas de colecistectomías son tumores no detectables macroscópicamente y su diferenciación con las distintas formas de expresión de las colecistitis crónicas es de gran dificultad (7). A pesar de ello, no existe un criterio uniforme respecto del examen y procesamiento rutinario de este órgano. Tampoco hay estudios que evalúen la exactitud y precisión del diagnóstico, así como, la presencia de falsos negativos y el valor predictivo del diagnóstico histológico rutinario en la vesícula biliar en relación al diagnóstico de cáncer vesicular.

En países anglosajones la frecuencia de colelitiasis es menor (8), comparado con países

como Chile (5,9), Bolivia (10), México (11) y algunas áreas de Japón, pudiendo alcanzar cifras de hasta el 30% población adulta (12,13). En Chile la litiasis vesicular está presente en alrededor del 40% de las mujeres adultas y un 20% en los hombres (14,15), siendo la colecistectomía el procedimiento quirúrgico más frecuente (4). Por otro lado, la frecuencia de cáncer en colecistectomías logra alcanzar cifras de hasta el 4%, con marcadas variaciones regionales (16).

Desde el punto de vista del Laboratorio de Anatomía Patología, el estudio de la vesícula biliar, puede llegar a consumir una gran cantidad de recursos, llegando a representar en nuestro caso el 17% del total de las biopsias (2.100 vesículas biliares anuales). De esta manera, el número de muestras que el Patólogo envía a procesamiento tiene impacto en el costo.

El estudio rutinario de la vesícula biliar se realiza a través del examen de los distintos segmentos de la vesícula biliar. La toma de tres muestras ha sido recomendada empíricamente por algunos autores, o bien, un solo corte de una vesícula biliar enrollada (swiss roll) (17-19). De esta manera, grandes segmentos de este órgano quedan sin ser examinados histológicamente. Este hecho determina que las muestras iniciales son fundamentales en el diagnóstico.

El objeto de este trabajo es detectar la presencia de casos falsos negativos en el examen

histopatológico rutinario de la vesícula biliar en relación al diagnóstico de cáncer vesicular y de esta manera, determinar la exactitud del diagnóstico en vesículas biliares operadas por cálculos o inflamación.

MATERIAL Y MÉTODO

Selección de casos: se seleccionaron 150 piezas colecistectomías consecutivas enviadas a la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Temuco IX Región de Chile. Todas las piezas quirúrgicas fueron procesadas de manera estándar de acuerdo al protocolo establecido. Todos los casos habían sido diagnosticados histológicamente como vesículas biliares sin evidencias de tumor o displasia. En todos estos casos el remanente de la vesícula biliar fue estudiado en forma seriada (mapeo) en su totalidad y examinada por dos Patólogos en forma independiente (IR y PG), con el objeto de detectar la presencia de lesiones preneoplásicas y neoplásicas que pudiesen no haber sido observadas en las muestras iniciales.

Para fines de este estudio se consignó la edad, sexo, longitud de la vesícula biliar, perímetro y longitud de las muestras obtenidas para estudio histológico.

Protocolo de Procesamiento de la Vesícula Biliar (fig. 1): Las vesículas biliares son abiertas, vaciadas, estiradas con alfileres en planchas de parafina sólida y sometidas a fijación por inmersión en formalina tamponada durante 24 horas. Posteriormente son digitalizadas en escáner color a una resolución de 240 dpi (fig. 2) (con anterioridad a 1995 eran fotografiadas). El examen macroscópico dirigido a la búsqueda de lesiones sospechosas. En caso de observarse lesiones sugerentes de una neoplasia, la muestra es nuevamente digitalizada a mayor resolución y se procede al mapeo completo de la pieza quirúrgica (fig. 3). En los casos en los que no se observa lesiones sospechosas, se toman de acuerdo al tamaño de la vesícula biliar entre dos y cuatro muestras, intentando obtener áreas representativas especialmente del fondo y cuerpo vesicular. Cuando el examen microscópico demuestra lesiones displásicas o neoplásicas, se

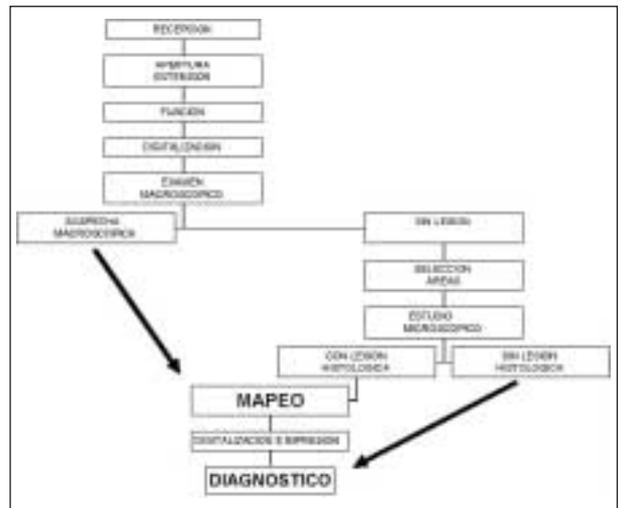


Fig. 1: Esquema de procesamiento de las vesículas biliares en el Hospital Temuco.

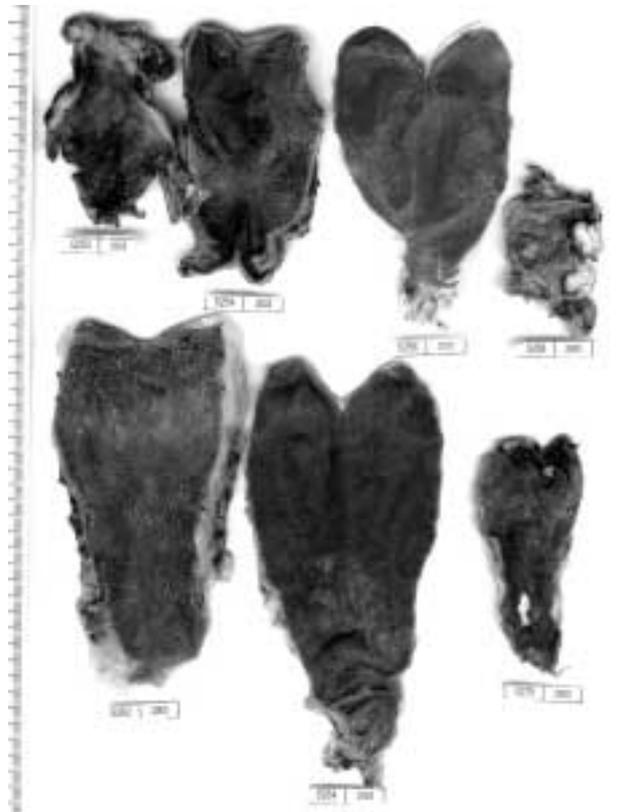


Fig. 2: Digitalización en escáner plano de las colecistectomías. Todas las piezas son incluidas como una sola imagen. En caso de existir una lesión displásica o tumoral permite la recuperación de una imagen individual intacta.

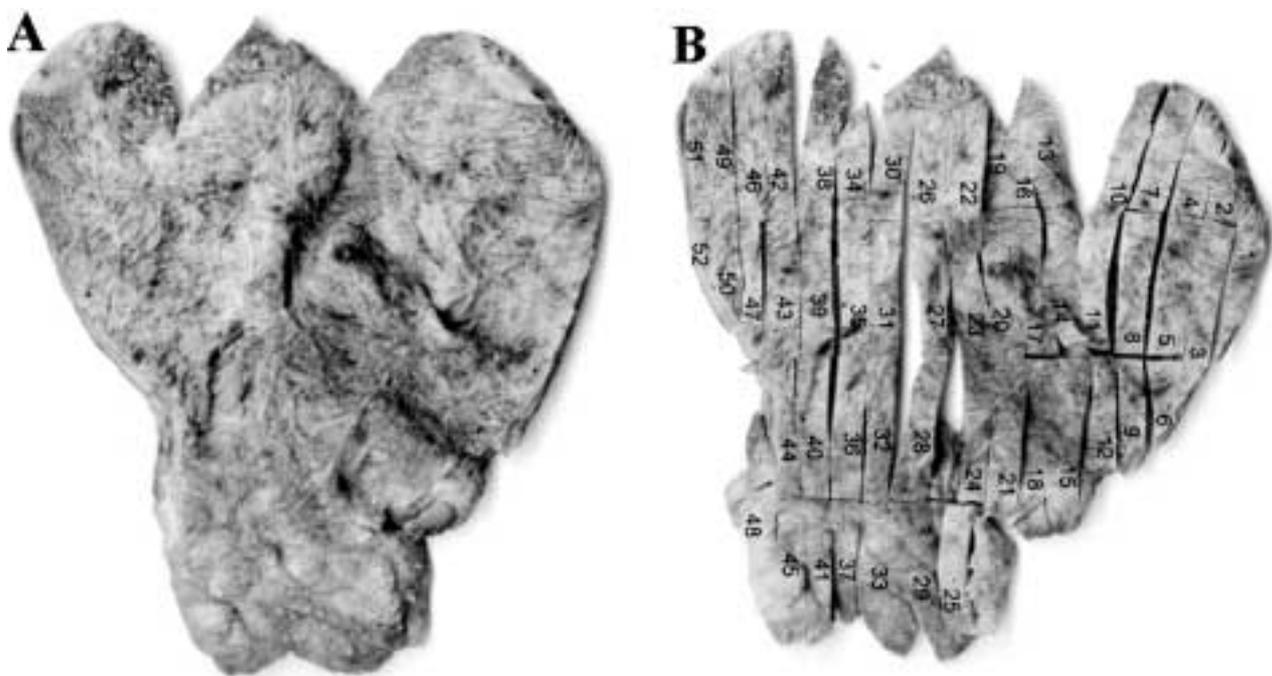


Fig. 3: (A) Vesícula biliar abierta y estirada. (B) Representación del mapeo completo de la pieza quirúrgica que permite la reconstitución topográfica de la lesión.

procede al mapeo de la pieza quirúrgica en segunda intención.

Análisis Estadístico: La muestra correspondió a aproximadamente al 7% de las colecistectomías examinadas durante ese año en nuestra Unidad (2.100 colecistectomías). La distribución por sexo y promedios edad no mostró diferencias

entre los 150 casos seleccionados comparados con las 23.899 colecistectomías examinadas entre los años 1.990-2.000 ($p = 0,15$) (tabla 1). Por lo cual, se consideró a esta muestra como homogénea. La información obtenida fue procesada mediante pruebas estadísticas para evaluación de procedimientos diagnósticos (20,21).

Tabla 1. Características de casos y controles

	Casos mapeados	Control
Numero	150	22.839
Sexo		
Femenino	114 (75%)	17.586 (77%)
Masculino	36 (25%)	5.253 (23%)
Edad (años)	44,2	45,8
DS	15,2	16,1
Mínimo	12	11,0
Máximo	81	99
P25	32	33
P50	44	44
P75	55	58
Varianza	233,9	262,2
P = 0,15		

RESULTADOS

El grupo estudiado incluyó a 114 mujeres y 36 hombres, con una edad promedio fue 44 años (DS 15,2 años) (rango 12-81 años). En el mismo período en el que se seleccionó la muestra, se diagnosticaron dos casos de cáncer de vesícula biliar y ninguna displasia de la mucosa vesicular.

El mapeo completo de las 150 vesículas biliares se realizó mediante 2.169 inclusiones y sus correspondientes cortes histológicos, con un promedio 14,5 (DS 4,3) muestras por cada vesícula biliar (rango 6-48) (tabla 2). La longitud promedio de las piezas quirúrgicas fue de 9,11 cm (DS 2,01 cm) (rango entre 1-12,5 cm) y el perímetro promedio de 5,86 cm (DS 1,7 cm) (rango 2,7-11 cm).

El número inicial de muestras tomadas por vesícula biliar fue entre 2 y 5, dependiendo del tamaño de la pieza quirúrgica con un promedio de 2,95 muestras (DS 0,67). Los cortes iniciales obtenidos para el estudio rutinario (medidos en las preparaciones histológicas), tuvieron una longitud de 6,93 cm (DS 1,7 cm) (rango 2,4-12,6 cm), lo que representó en promedio al 76% de la longitud total de la pieza quirúrgica, es decir, en la mayoría de los casos se examinó histológicamente a lo menos $\frac{3}{4}$ partes de la longitud total de la vesícula biliar con las muestras iniciales.

El estudio histológico de estas 2.169 preparaciones histológicas correspondientes no mostró la presencia de ninguna lesión neoplásica en el mapeo de las piezas quirúrgicas, siendo la concordancia para este grupo de lesiones de un 100%. Sin embargo, en dos casos se observó diferencias de interpretación entre el diagnóstico histológico original y el diagnóstico de la revisión de las primeras láminas. En los dos casos había concomitantemente reagudización inflamatoria, con necrosis epitelial y exudación. En dos de estos casos tanto las muestras iniciales como los mapeos fueron revisados por distintos observadores (JA, MV y JR), estableciéndose en uno de ellos el diagnóstico de displasia epitelial. En estos dos casos, en forma complementaria se realizó la determinación del contenido de ADN mediante citofotometría y expresión de la proteína del gen p53 (cuya expresión se observan con significativa mayor frecuencia en las lesiones de carácter displásico y neoplásico). Ambos casos fueron diploides y negativos para p53.

DISCUSIÓN

A pesar de no existir pautas en el procesamiento para las piezas de colecistectomía, pautas cuya utilidad ha sido demostrada en otros órganos como el cuello uterino (22), estómago (23), próstata (24), etc. Nuestros resultados apoyan las recomendaciones que aparecen en los textos clásicos de patología quirúrgica y la sugerencia de dos o tres muestras dependiendo del tamaño vesicular pudiese ser adecuado (17,18), a pesar de haber sido sugeridas por autores en cuyos países la patología biliar litiasica y tumoral dista mucho de ser importante.

Tabla 2. Resultados

Longitud vesicular	9,11 cm (2,01DS)
Rango	4-12,5 cm
Perímetro vesicular	5,86 cm (1,7 DS)
Rango	2,7-11 cm
Muestras iniciales	
Promedio	2,95
Rango	2-5
Longitud	6,93 cm (1,7 DS)
Estudio seriado (mapeo)	
Número cortes	2.169
Promedio	16,5
Rango	6-48 (4,3 DS)
<i>Índice examinado LME/LTM = 0,76</i>	
LME = Longitud muestras examinadas. LTM = Longitud total pieza quirúrgica.	

Dado el importante número de biopsias de colecistectomías en el total de biopsias y que en nuestro material representa alrededor del 17% del total de muestras, estos resultados no sólo tienen importancia diagnóstica, sino que económica, ya que un porcentaje importante de recursos se dedican al procesamiento de este tipo de muestras.

Nuestros resultados muestran que posterior a un examen macroscópico cuidadoso realizado sobre una vesícula biliar completamente abierta y estirada, la toma de 3 muestras representativas, permite identificar la totalidad de los cánceres presentes en la vesícula biliar y que el mapeo posterior no mostró la existencia de falsos negativos, con un valor predictivo negativo del 100% en esta serie.

Debemos considerar además, no sólo la alta incidencia de cáncer vesicular en nuestra región, sino que el hecho de que alrededor del 35% de los cánceres vesiculares diagnosticados en colecistectomías en nuestro Hospital son de carácter inaparente, es decir, no son detectados durante el examen macroscópico, a pesar de ser carcinomas avanzados en el 55% de los casos (25). Por lo cual, el estudio histológico es el único medio a través del cual se establece el diagnóstico y las primeras muestras de la pieza quirúrgica son determinantes en su formulación (16,25).

La localización principal macroscópica y microscópica de los cánceres vesiculares inci-

pientes (26), son en el fondo y cuerpo vesicular y si se incluyen los tumores que comprometen difusamente la mucosa vesicular, la selección de muestras del fondo y cuerpo vesicular permiten pesquisar el 84% y 90% de los carcinomas incipientes y avanzados respectivamente.

Por otro lado, el diagnóstico de displasia epitelial de la mucosa vesicular no tiene criterios universalmente aceptados. De hecho autores especialmente japoneses no la reconocen (19).

Nuestros estudios nos han permitido demostrar no sólo su relación con el cáncer vesicular, sino que evidencias que sugieren la evolutividad de estas (28). Ahora bien, la presencia de reagudización inflamatoria dificulta considerablemente su reconocimiento dependiendo de la experiencia del observador. Nuestra experiencia en mapeos vesiculares realizados en busca de este tipo de lesiones y en los cuales no hemos logrado demostrarlas, ha determinado que en presencia de alteraciones epiteliales de la mucosa vesicular las preparaciones iniciales sospechosas sean observadas en reunión de patólogos. De no existir acuerdo diagnóstico de la lesión, se procede a la toma de 3 muestras adicionales y dependiendo de su resultado, se establece el diagnóstico definitivo, o bien, se realiza el mapeo del resto de la pieza quirúrgica. Esta metódica nos ha permitido reducir considerablemente el número de mapeos por alteraciones de carácter reactivo o inflamatorio.

Desde nuestro punto de vista, el examen de la vesícula biliar en condiciones distintas a las descritas, pudiese llegar a tener un grado de error que en partes pudiese explicar las marcadas diferencias en la frecuencia con que esta neoplasia ha sido reportada en el material de colecistectomías (27). Así, en 1989 el porcentaje de carcinomas incipientes en nuestro material era de un 17%, en cambio, 10 años después este porcentaje aumentó a un 30% (25). Este hecho muestra el significativo impacto que ha tenido el estudio dirigido en el reconocimiento del cáncer de la vesícula biliar.

De esta manera, se puede afirmar que el diagnóstico de las lesiones vesiculares depende de las muestras iniciales y cuya representatividad guarda relación con un adecuado examen macroscópico y de la integridad de la pieza qui-

rúrgica. La cirugía laparoscópica produce un considerable daño de la mucosa (29), que supe- ra a veces al daño producido por la inflamación aguda. En estos casos, además de consignar en el informe la ausencia del epitelio de la mucosa, se requiere tomar nuevas muestras, aumentando el costo del procesamiento.

En resumen podemos concluir que el examen macroscópico diferido de la vesícula biliar, permite la toma adecuada de muestras para el estudio rutinario de la vesícula biliar y que la toma de tres muestras cuya longitud represente a lo menos un 75% de la longitud de la pieza quirúrgica detecta la totalidad de los cánceres incipientes y avanzados de la vesícula biliar.

AGRADECIMIENTOS

Financiado en parte por Proyecto 140305 de la Dirección de Investigación de la Universidad de la Frontera.

REFERENCIAS

1. Misra S, Chaturvedi A, Misra N, Sharma I. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4: 167-76.
2. Endoh K, Nakadaira H, Mano H, Adashi Y, Yamamoto H. Epidemiology of Biliary Tract Cancer in Japan: Descriptive studies. *Acta Medica et Biologica* 1993; 41: 113-25.
3. Medina E, Kaempffer A. Mortalidad del adulto en Chile. *Rev Med Chile* 2000; 128: 1144-9.
4. Serra I. ¿Ha disminuído la mortalidad por cáncer vesicular en Chile?. *Rev Med Chile* 2001; 129: 1079-84.
5. Nervi F. Cáncer de la Vesícula biliar en Chile. *Rev Med Chile* 2001; 129: 979-81.
6. Lazcano-Ponce E, Miquel J, Muñoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba I, et al. Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. *Cancer J Clin* 2001; 51: 349-64.
7. Roa I, Araya J, Villaseca M, Roa J, De Aretxabala X. Gallbladder Carcinoma. Morphological features and spread patterns. *Hepatogastroenterol* 1999; 46: 1540-6.
8. Brett M, Barker DJ. The world distribution of gallstones. *Int J Epidemiol* 1976; 5: 335-41.
9. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L, Carvallo P, Marshall G, Del Pino G, Nervi F. Genetic epidemiology of cho-

- lesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 115: 937-46.
10. Rios-Dalenz J, Takabayashi A, Henson DE, Strom BL, Soloway RD. Cancer of the gallbladder in Bolivia: suggestions concerning etiology. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 371-5.
 11. Morris D, Buechley R, Key C, Morgan M. Gallbladder disease and gallbladder cancer among American Indians in tricultural New Mexico. *Cancer* 1978; 42: 2472-7.
 12. Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, Rodriguez-Martinez HA, West SL, Kinman JL, Polansky M, Berlin JA. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer* 1995; 76: 1747-56.
 13. Shaheb S. Cholelithiasis among American Indians. *Gastroenterology* 1990; 98: 251-2.
 14. Roa I, Araya JC, Wistuba I, Villaseca M, de Aretxabala X. Lithiasis of gallbladder in the IX region. Study of the autopsies in a zone with a high proportion of Mapuche population. *Rev Med Chil* 1991; 119: 1367-71.
 15. Medina E. Las enfermedades digestivas en Chile: Panorama epidemiológicos. *Rev Med Chile* 1988; 116: 282-8.
 16. Roa I, Araya J, Villaseca M, De Aretxabala X, Burgos L. Cáncer de la Vesícula Biliar. Pasado y presente. *Rev Chil Cir* 1996; 48: 86-97.
 17. Rosai J (ed). Appendix. Guidelines for handling of most common and important surgical specimens. *Ackerman's Surgical Pathology* 8.ª ed. St. Louis: Mosby; 1996. v. 2. p. 2659.
 18. Saul S. Gallbladder and extrahepatic biliary tree. En: Stemberg S (ed). *Diagnostic Surgical Pathology*. 2.ª ed. New York: Raven Press; 1996. v. 2, p. 1582.
 19. General Rules for Surgical and Pathological studies of Biliary Tract. 2.ª ed. 1986 (En Japonés).
 20. Medina E. Evaluación de procedimientos diagnósticos. *Métodos Epidemiológicos en Clínica y en Salud Pública*. 3.ª Edición. Cap 13. p. 96-100.
 21. Bangdiwala S., Muñoz S. Medición de confiabilidad y validez en instrumentos clínicos. *Rev Med Chile* 1997; 125: 466-73.
 22. Heatley MK. How many histological levels should be examined from tissue blocks originating in cone biopsy and large loop excision of the transformation zone specimens of cervix? *J Clin Pathol*. 2001; 54: 650-1.
 23. Compton C, Sobin LH. Protocol for the examination of specimens removed from patients with gastric carcinoma: a basis for checklists. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists, and the Task Force for Protocols on the Examination of Specimens From Patients With Gastric Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 9-14.
 24. Aus G, Abbou C, Pacik D, Schmid H, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer *Eur Urol*. 2001; 40:97-101.
 25. Roa I, Araya J, Wistuba I, Villaseca M, De Aretxabala X. Cáncer de la vesícula biliar en la IX Región de Chile. Impacto del estudio anatomopatológico. Estudio de 474 casos. *Rev Med Chile* 1994; 122: 1248-56.
 26. Roa I. Carcinoma Incipiente de la vesícula biliar. Estudio de 196 casos. *Rev Med Chile* 2001; 129: 1113-20.
 27. Roa I, Araya J, Wistuba I, Villaseca M, De Aretxabala X. Es el cáncer de la vesícula biliar una enfermedad de mal pronóstico. *Rev Med Chile* 2002; 130: 1295-302.
 28. Roa I, Araya J, Wistuba I, Villaseca M, De Aretxabala X. Lesiones epiteliales asociadas al Carcinoma de la Vesícula Biliar. Estudio sistematizado de 32 casos. *Rev Med Chile* 1992; 121: 21-9.
 29. Roa I, Araya J, Wistuba I, Villaseca M, De Aretxabala X. La Cirugía Laparoscópica de la vesícula biliar, dificulta el estudio anatomopatológico. Estudio morfométrico en piezas de colecistectomías. *Rev Med Chile* 1994; 122: 1015-20.



Patología Quirúrgica Temas Selectos y Seminario de Láminas

Antigua Guatemala, del 9 al 11 de febrero de 2005
Hotel Casa Santo Domingo

Directores del Curso:

Florabel G. Mullick, MD
César A. Morán, MD

Director Asociado:

Hildegard Haase, MD

Organizado y patrocinado por:

Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, USA
MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA
Universidad de San Carlos, de Guatemala
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Para obtener información adicional, contacte a:

Mr. Mark Hovland; Mr. Carlos Morán

Departamento de Educación

Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)

Tel: (202) 782-2637

Toll-Free Tel: (800) 577-3749 (dentro USA)

Fax: (202) 782-5020

Toll-Free Fax: (800) 441-0094

DSN: 662-2637

E-mail: came@afip.osd.mil

<http://www.afip.org/Departments/edu/upcoming.htm>