



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
CARRERA DE BIOQUIMICA
INSTITUTO GASTROENTEROLOGICO BOLIVIANO JAPONES**



**ESTUDIO CITOLOGICO DEL CANCER DE VESICULA Y VIA
BILIAR EN CEPILLADOS Y LIQUIDOS BILIARES EN 26
AÑOS (1979-2006) DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
DEL INSTITUTO GASTROENTEROLOGICO BOLIVIANO
JAPONES**

TESINA PARA OPTAR EL GRADO DE LICENCIATURA EN BIOQUIMICA

ELABORADO POR:

Raquel Laura Machaca Zárate

**LA PAZ—BOLIVIA
2008**

TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES GENERALES	1
III.	MARCO TEORICO	2
	A. ESTUDIO CITOLOGICO.....	2
	B. CITOLOGIA NORMAL.....	3
	C. CITOLOGIA DE LIQUIDOS.....	6
	D. CITOPATOLOGIA.....	6
	E. CITOPATOLOGIA DEL CANCER DE VESICULA.....	7
	F. CITOPATOLOGIA DE TUMORES METASTASICOS.....	9
	FACTORES ASOCIADOS AL CANCER DE VESICULA BILIAR.	10
	1. CALCULOS BILIARES.....	10
	2. VESICULA BILIAR DE PORCELANA.....	12
	3. TIFOIDEA.....	12
	4. QUISTES COLEDOCALES.....	13
	5. SUSTANCIAS QUIMICAS.....	13
	6. UNION ANOMALA DEL CONDUCTO PANCREATOBILIAR.	13
	7. EDAD.....	14
	8. ANTECEDENTES FAMILIARES.....	14
	9. GENERO.....	14
	10.POLIPOS EN LA VESICULA BILIAR.....	14
	11.OBESIDAD.....	14
	12.ORIGEN ETNICO.....	15

	13. ALIMENTACION.....	15
	14. FACTOR GENETICO.....	15
	ESTADIOS DEL CANCER DE VESICULA BILIAR.....	21
	CARCINOMA DE VIAS BILIARES.....	25
IV.	JUSTIFICACION	32
V.	OBJETIVOS	33
	A. OBJETIVO GENERAL	33
	B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	33
VI.	HIPOTESIS GENERAL	34
VII.	METODOLOGIA	34
	A. DISEÑO METODOLOGICO.....	34
VIII.	MATERIALES Y METODOS	35
	A. RECOLECCION DE MUESTRAS Y COLORACION.....	35
IX.	DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO	36
	A. CARACTERISTICAS GENERALES.....	36
	B. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL.....	37
X.	DEFINICION DE LA POBLACION	37
XI.	RESULTADOS	38
XII.	DSCUSION	47
XIII.	CONCLUSIONES	49
XIV.	BIBLIOGRAFIA	52

I. INTRODUCCION

La vesícula biliar es un órgano en forma de pera situado por debajo del hígado, en el cuadrante superior derecho del abdomen. Almacena la bilis, un líquido fabricado por el hígado para digerir la grasa. Durante la descomposición de los alimentos en el estómago y los intestinos, la vesícula biliar libera bilis a través de un conducto llamado colédoco, el cual conecta la vesícula biliar y el hígado a la primera parte del intestino delgado. La pared de la vesícula biliar tiene tres capas de tejido; mucosa, muscular, serosa.

Entre estas capas se encuentra tejido conjuntivo de sostén. El cáncer primario de la vesícula biliar comienza en la mucosa y se propaga a través de las capas externas durante su crecimiento.

Los procedimientos que crean imágenes de la vesícula biliar y vía biliar en el área circundante ayudan a diagnosticar el cáncer de la vesícula biliar y revelan el grado de propagación del cáncer.

La biopsia: Es la extracción de tejido vesicular o de vía biliar en cirugía por el médico realizada para que un patólogo pueda observarlos bajo el microscopio y determinar la presencia o ausencia de signos de cáncer.

La extracción de líquido biliar puede permitir un examen citológico de células neoplásicas y coadyuvar al diagnóstico de cáncer de vesícula biliar y vía biliar.

II. ANTECEDENTES GENERALES

El cáncer de vesícula biliar es de alta incidencia en Bolivia y relativamente poco frecuente en vía biliar el cáncer de vesícula biliar ocupa el tercer lugar de cánceres más frecuentes según un estudio realizado en la ciudad de La Paz en el año 2002¹, cuyo pronóstico ha sido tradicionalmente ominoso a corto plazo por un doble motivo: su carácter clínicamente silencioso hasta fases avanzadas de invasión tumoral y su extensa invasión local en áreas de difícil abordaje quirúrgico, como el hilio hepático y la zona pancreático duodenal. La obstrucción al flujo biliar es la consecuencia

¹ El Registro de Cáncer de La Paz e Incidencias de neoplasias en nuestro medio Dr. Jaime Ríos Dalenz

principal de su desarrollo en estas localizaciones anatómicas, y su resolución con frecuencia prolonga la vida aun en ausencia de resección tumoral.

El carcinoma biliar es el más frecuente de los tumores que se originan en la vesícula y vía biliar y ocupa el quinto lugar entre las neoplasias del tubo digestivo, Su asociación con la litiasis biliar es significativa en todas las series, por lo que los datos epidemiológicos de ambas entidades corren paralelos: en nuestro medio, las mujeres de edad media constituyen la población de más alto riesgo, en especial si tienen un cálculo vesicular único de gran tamaño y mucho más si la vesícula muestra calcificaciones intramusculares (vesícula de porcelana), en cuyo caso la prevalencia de cáncer de vesícula puede llegar al 20 %. La adenomiosomatosis, el reflujo pancreático al árbol biliar y los antecedentes de úlcera gastroduodenal operada también han sido considerados factores de riesgo.

III. MARCO TEORICO

Aunque en la vesícula y vía biliar se describen tejidos heterotópicos, carcinoides, hemangiomas y tumores del estroma, las neoplasias de importancia clínica son las derivadas de la mucosa. Los adenomas son tumores epiteliales benignos que representan un crecimiento neoplásico localizado del epitelio de superficie y son similares a los de cualquier otra región del aparato digestivo. Los pólipos inflamatorios son proyecciones sésiles de la mucosa con una superficie formada por células cilíndricas que cubre un estroma fibroso infiltrado por células inflamatorias crónicas y macrófagos llenos de lípidos. En los estudios de imagen, estas lesiones pueden ser difíciles de distinguir de las neoplasias verdaderas. La adenomiosomatosis de la vesícula biliar se caracteriza por hiperplasia de la capa muscular, que contiene glándulas hiperplásicas.¹

El cáncer de la vesícula biliar es la neoplasia más frecuente y la tercera más común del tubo digestivo en especial en el sexo femenino.

A. ESTUDIO CITOLOGICO

La citología diagnóstica es un método establecido que no puede faltar en un Departamento de Anatomía Patológica y en manos de un experto resulta realmente un medio de diagnóstico de alto grado de sensibilidad y especificidad. La citología

de los derrames difiere de la mayoría de los otros citológicos del cuerpo y de por sí un derrame indica enfermedad y puede dar la oportunidad de diagnosticar tempranamente la etiología de la misma.

En la actualidad constituye un método de gran valor para el diagnóstico temprano de las enfermedades primarias o secundarias: inflamatorias, neoplásicas, trastornos hemodinámicos no inflamatorios como el derrame pleural y la ascitis de la insuficiencia cardíaca congestiva y la ascitis en la cirrosis hepática otras alteraciones como los traumatismos.

Embriológicamente, el mesodermo da origen al celoma intraembriogénico que se desarrolla y se transforma en las cavidades anatómicas naturales, que incluyen pleural, pericárdica, peritoneal y vaginal testicular revestidas de las serosas respectivas.

Histológicamente todas las serosas están formadas por una hilera de células mesoteliales planas, con citoplasma pálido, con núcleos alargados o redondeados con cromatina finamente granular y nucleolos visibles. Asientan en una membrana basal que a su vez descansa sobre un tejido conectivo con fibroblastos, fibras de colágena, elásticas y de reticulita con mastocitos y macrófagos. Este tejido contiene plexos vasculares sanguíneos y linfáticos.

B. CITOLOGIA NORMAL

En la vesícula normal existen tres tipos de células en la luz del epitelio: las células columnares, las células oscuras o en clavija y células basales.

Células Columnares

Las células columnares delgadas son muy comunes, ocupando el 99% del epitelio aproximadamente. Tanto las células columnares y las células en clavija están cubiertas por microvellosidades y descansan en una lamina basal similar a lo que está debajo de todos los epitelios. Las células basales se confinan a la región de la lámina basal y no alcanzan el lumen.

Las células adyacentes son conectadas por un complejo de uniones localizados en los extremos apicales de las paredes laterales. Estas paredes tienen interdigitaciones en el complejo de la membrana y está separado por espacios intercelulares. El transporte del fluido ocurre a través de los complejos de unión y los

espacios laterales. Se piensa que estos espacios se ensanchan según la dirección del transporte fluido.

La mayoría de los organelos citoplasmáticos se localizan en la región supranuclear y consiste en una mitocondria, retículo endoplasmico rugoso, aparato de Golyi y lisosomas y una variedad de vesículas y gránulos conteniendo mucina o material lípido. Vesículas pinocíticas que se encuentran a lo largo de la superficie apical parecen mantener la evidencia morfológica de otro mecanismo de absorción. Las mitocondrias son muy numerosas en el área supranuclear y pueden estar rodeadas parcialmente por el retículo endoplasmico rugoso generalmente en el ser humano la producción de mucina no es prominente, pero se produce excesivamente en condiciones patológicas como en la colecistitis crónica, tumores benignos del epitelio y adenocarcinomas. Los gránulos secretan mucina por un proceso de pinocitosis inversa.

Células en Clavija o Oscuras

Las células en clavija fueron caracterizadas por ser oscuras y poseer un perfil estrecho y un retículo endoplasmico rugoso bien desarrollado localizado sobre el núcleo.

Corresponde al 1% de todas las células columnares aproximadamente, estas células pueden reconocerse por microscopia de alta resolución. Estas células se dispersan a lo largo del epitelio y casi se sitúan individualmente, aunque aumentan a menudo en la colecistitis crónica.

Células Básales

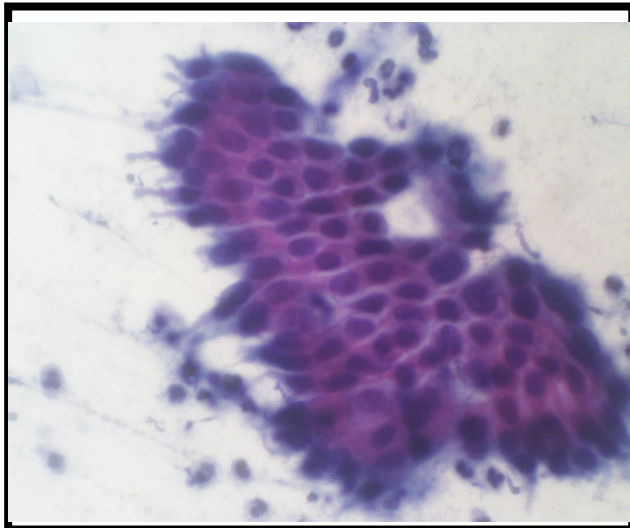
Las células basales están distribuidas al azar a lo largo del epitelio, tienden a ser ovoides o largas y tener alguna mitocondria que rodea normalmente el núcleo y el retículo endoplasmico pequeño. El citoplasma forma un complejo de interdigitaciones con las células columnares adyacentes. Estas son similares a las células basales en otros sitios.

El microscopio electrónico revela la superficie de la mucosa que consiste en un balance de ramas y pliegues echados cubiertos por epitelio uniforme.

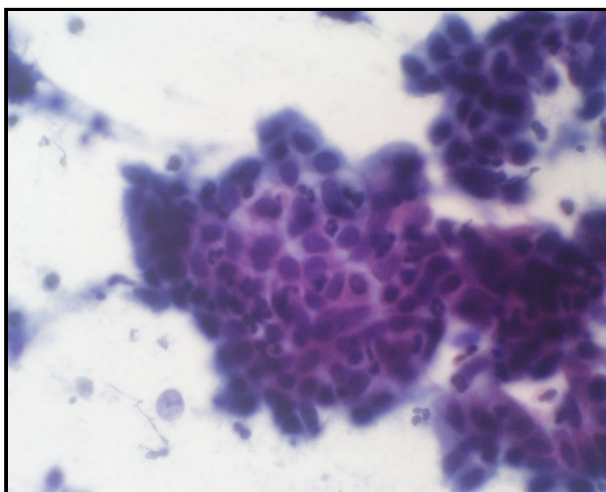
Las células del epitelio tienden a tener límites poligonales o hexagonales regulares y una superficie convexa ligeramente cubierta con microvellosidades.

Este arreglo estructural corresponde en muchos aspectos a la arquitectura de la superficie del estomago e intestino delgado.

Describiendo la citología del conducto biliar extrahepatico mencionamos lo siguiente: dispuesto por una sola capa de células columnares altas, la mucosa del conducto biliar normalmente forma pliegues irregulares o pliegues pequeños que se disponen longitudinalmente y el subepitelio de tejido conjuntivo contiene numerosas fibras elásticas, mientras que las fibras del músculo que se alinean paralelo al lumen están generalmente ausentes o esparcidas, excepto cerca del esfínter de Oddi. Las glándulas mucosas intramusculares pequeñas aumentan en número hacia la parte distal abierta del lumen en los hoyos pequeños, o sacculi de Beale. Como los restos subdesarrollados del divertículo pequeño, estas glándulas son consideradas vestigios embrionarios.



Epitelio del conducto biliar normal procedente de un cepillado de vía biliar.



Células epiteliales de conducto biliar, monolaminares sin atipia citológica entremezcladas con células de inflamación aguda.

C. CITOLOGIA DE LIQUIDOS

En el líquido normal de las serosas se descaman células mesoteliales en poca cantidad con las siguientes características: descamadas en grupos o colgajos tienen forma de células poligonales tomando el clásico aspecto de mosaico en láminas y cordones dejando espacios intercelulares o ventanas. Descamadas como células sueltas son redondeadas, con citoplasma basofílico con gránulos positivos con la tinción de PAS-Alcalina Azul, frecuentemente presentan pseudópodos que las diferencian de otras células contaminantes.

Miden entre 15 y 80 micras. Los núcleos redondos u ovoides, con cromatina granular fina y dispersa, miden entre 9 y 25 micras y contienen un nucleolo de 2 micras de diámetro. Las células multinucleadas pueden tener 10 o más núcleos, citoplasma denso e intensamente teñido. Las células mesoteliales son frecuentemente binucleadas.

D. CITOPATOLOGIA

El punto más importante de estudio de los derrames es el diagnóstico de los tumores malignos para lo cual es vital el reconocimiento de las anomalías que tipifican a las células cancerosas primaria o secundaria y diferenciarla de la célula mesotelial reactiva e hiperplásicas producidas por las enfermedades inflamatorias, hemodinámicas y otras. Estos cambios reactivos incluyen alteraciones en la forma y el tamaño celular, aumento del volumen nuclear y nucleolar, hiper cromatismo y multinucleación que son parámetros parecidos al de la célula cancerosa. Los criterios de mayor valor para identificar malignidad son: aumento de la relación núcleo citoplasma, anomalía e irregularidad de la distribución de la cromatina, mitosis atípicas, multinucleación, hipertrofia y aumento del número nucleolar y alteraciones de la forma y el tamaño del citoplasma. Ayudan al reconocimiento de los criterios de malignidad la presencia de grupos celulares sobrepuestos (adenocarcinoma) y de grupos de células unas al lado de otras (carcinoma escamoso), formaciones glandulares, tubulares, estructuras papilares y la propiedad de fagocitar otras células malignas (canibalismo). La presencia de productos específicos como la melanina, mucina y otros sugieren el origen de la célula

cancerosa. Si bien todas estas consideraciones morfológicas del cáncer no dejan lugar para la duda diagnóstica una conclusión citológica definitiva es escasa.

Los tumores malignos son contrariamente difusos, derivados epiteliales, muy agresivos de infiltración difusa, microscópicamente muestra un crecimiento con un patrón epitelial glandular o un patrón sarcomatoide mixto. La incidencia en las diversas actividades serosas demuestra una relativa frecuencia de los mesoteliomas más frecuentes en la pleura que en el peritoneo en una proporción de 10 a 1. Del total de mesoteliomas malignos la cuarta parte le corresponde a los mesoteliomas peritoneales. El tumor puede afectar la pleura adyacente y el mediastino y también pueden invadir el peritoneo y los ganglios mediastino y también puede invadir el peritoneo y los ganglios mediastinales.

E. CITOPATOLOGIA DEL CANCER DE VESICULA Y VIA BILIAR

Adenocarcinoma bien diferenciado

El tipo más común se caracteriza por una proliferación de glándulas de diferente tamaño que tienden a echar ramificaciones y dividirse. Las glándulas tubulares pequeñas, glándulas grandes o císticas y glándulas dilatadas pueden estar presentes en un mismo tumor. El epitelio glandular es característicamente columnar, menos frecuentemente cuboidal o raramente plano superficial se parece al endotelio. Los núcleos son redondos, ovalados o largos basales localizados centralmente; a menudo vesiculares con la cromatina marginal, aunque groseramente granular difusamente la cromatina distribuida produce a menudo el hiper cromatismo nuclear. El citoplasma es eosinofílico, ligeramente granular, pero también puede ser pálido o claro. Las células en copa ocasionalmente presentes están localizadas entre las células columnares o células cuboidales.

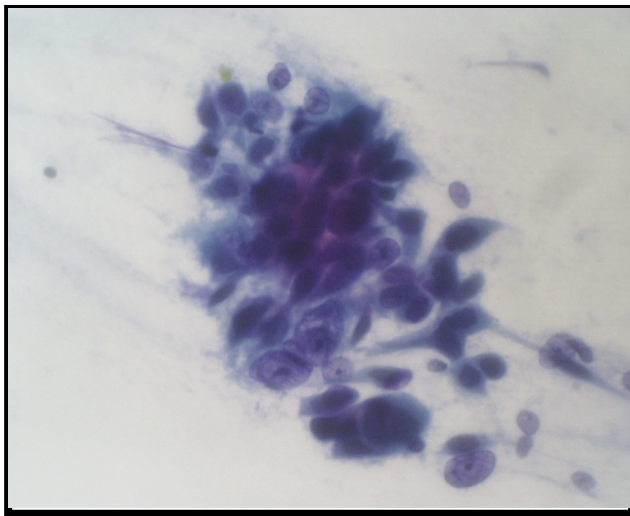
Descripción

El número de figuras mitóticas varía considerablemente; en algunos tumores son numerosas mientras en otros son raras, en algunos tumores, las células neoplásicas muestran el crecimiento focal en cordones, o incluso hileras, además de formar glándulas.

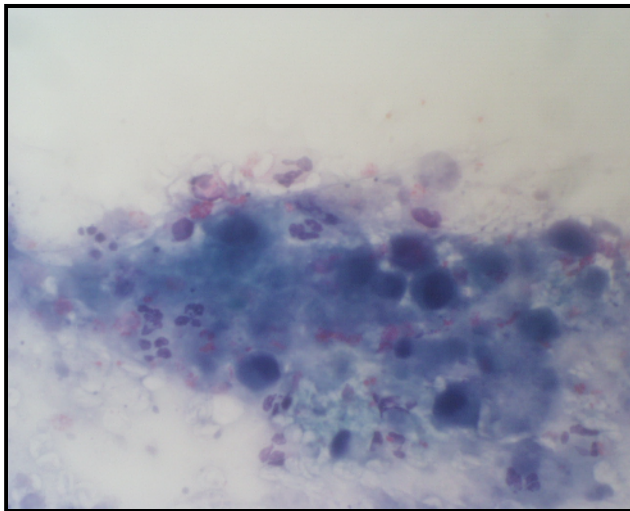
Con la tinción de PAS pueden descubrirse la mucina en algunas células y en el lumen de las glándulas neoplásicas. Sin embargo la cantidad de mucina intra y

extracelular es inconstante en las áreas del mismo tumor. El ácido no sulfatado neutro es una sustancia predominante en la mucina y con el PAS alcalino se muestra de color azul en el ápice de la célula. El diagnóstico de adenocarcinoma bien diferenciado debe depender de la formación de glándulas y no del volumen de mucina.

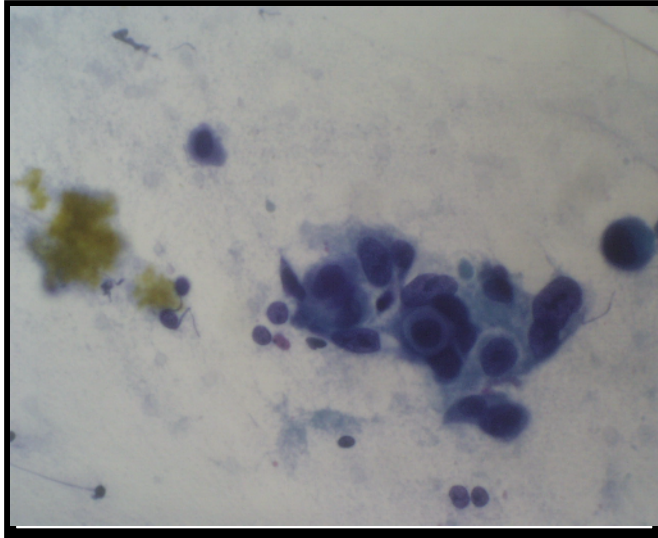
El grado de fibrosis en la pared de la vesícula así como en la inflamación crónica también puede estar presente en las glándulas neoplásicas. El tejido fibroso puede separar las glándulas, sobre todo en tumores con desmoplasia excesiva.



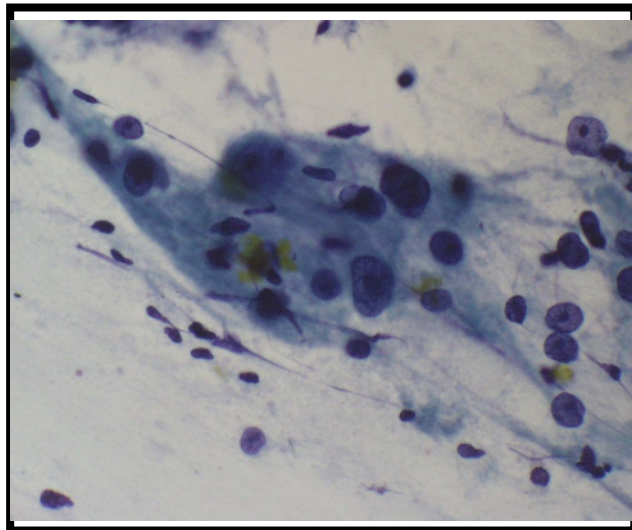
Células grandes, pleomórficas con membrana nuclear irregular y nucleolo prominente en un Adenocarcinoma de vía biliar extrahepática.



Material celular necrótico y células epiteliales atípicas degeneradas correspondientes a un Carcinoma de vesícula biliar.



**Citología de cepillado de vía biliar:
Células epiteliales malignas en un
Adenocarcinoma de vía biliar
extrahepática.**



**Cepillado de vía biliar donde se
observa pigmento biliar
entremezclado con células de
Adenocarcinoma de vía biliar
extrahepática.**

F. CITOPATOLOGIA DE LOS TUMORES METASTASICOS

La afección secundaria de las cavidades serosas por tumores malignos es mucho más frecuente que los tumores malignos primarios y básicamente se tipifican por la descamación de las células malignas en grupos de células sobrepuestas con núcleos hiper Cromáticos con diversos grados de pleomorfismo, con más de un nucleolo hipertrófico, con citoplasma vacuolizado y rechazo de núcleo a la periferie adoptando en ocasiones el aspecto de células en anillo de sello: Esta forma de descamación esta relacionado en general con los adenocarcinomas metastásicos. Cuanto mejor diferenciados los adenocarcinomas mas conservación de la cohesión celular de los agregados y contrariamente cuanto más indiferenciados mas tendencia a la perdida de la cohesión y por ende a la separación de células

malignas. El desprendimiento de las células malignas son también en forma de células aisladas, pero es más fácil identificar grupos celulares.

En los líquidos de las cavidades serosas no es fácil identificar el órgano de origen de las células metastásicas, sin embargo existen algunos parámetros que podrían orientar el lugar de origen, por ejemplo las formaciones tubulares o glandulares junto a los grupos superpuestos generalmente se originan en bronquios, en glándulas mamarias y en el tracto digestivo y ovarios los adenocarcinomas de estomago y ovarios se presentan como grupos superpuestos con núcleos mas o menos regulares, y con nucleolos hipertróficos.¹¹

FACTORES ASOCIADOS AL CANCER DE VESICULA BILIAR

Litiasis
Edad mayor de 50
Sexo femenino
Vesicula en porcelana
Unión pancreatobiliar anómala
Factores genéticos
Pólipos
Químicos de la industria del caucho
Quistes del colédoco

1. CÁLCULOS BILIARES E INFLAMACIÓN DE LA VESÍCULA BILIAR

Los cálculos biliares son el factor de riesgo más común para el cáncer de la vesícula biliar. Los cálculos biliares son formaciones duras (como rocas) de colesterol y otras sustancias, que se encuentran en la vesícula biliar. Entre el 75% y el 90 % de las personas a quienes se les diagnostica cáncer de la vesícula biliar, en el momento en el que se les diagnostica, tienen cálculos biliares y la vesícula biliar crónicamente inflamada. Las personas que tienen uno o varios cálculos biliares grandes (3 cm. o 1.2 pulgadas) tienen una probabilidad 10 veces mayor de contraer cáncer de la vesícula biliar que las personas que tienen varios cálculos biliares pequeños.

¹¹ LA CITOLOGIA DE LOS DERRAMES EN CAVIDADES NATURALES DEL CUERPO UN METODO DE ORO EN EL DIAGNOSTICO DE LAS ENFERMEDADES NEOPLASICAS Y NO NEOPLASICAS Y OTRAS

Dr. Carlos Mark Trujillo Morales, Dr. Carlos C. Trujillo M., Dra. Ruth Morales L.

La litiasis vesicular es bien conocida como un fuerte factor de riesgo para cáncer vesicular. El sexo femenino se asocia también con cáncer de la vesícula biliar (el 75% son mujeres), esto puede explicarse porque la ocurrencia de litiasis vesicular es más frecuente en mujeres que en hombres. Otros factores de riesgo para cáncer de vesícula biliar son la exposición a químicos utilizados en la fabricación de goma, automóviles, terminación de maderas y metales.

La litiasis biliar es considerada como un importante factor de riesgo para cáncer de vesícula y vía biliar, y con respecto al sexo existen incidencias muy dispares. El carcinoma de vesícula y vía biliar ha sido ligado epidemiológicamente a antecedentes demográficos, uso de tabaco y alcohol, exceso de peso corporal, historia reproductiva en mujeres, dieta e historia de colitis ulcerosa, pero la evidencia de estas asociaciones son contradictorias.

Con respecto al sexo femenino, se cree que el primer embarazo a temprana edad, multiparidad, y la menopausia precoz incrementa el riesgo de cáncer del tracto biliar, presumiblemente por la exposición incrementada a estrógenos y progesterona endógena, estos incrementan la saturación del colesterol en la bilis y la formación de litiasis.^{III}

Existen dos factores pronósticos que se obtienen de la pieza quirúrgica y son de gran importancia: el grado histológico y la penetración. A mayor grado de diferenciación y menor nivel de penetración, menor es la probabilidad de extensión ganglionar y hepática. La penetración hasta la capa muscular aumenta significativamente el riesgo de metástasis, en un porcentaje mayor comparado con el cáncer en otros órganos tubulares.

Esto se debe a que la vesícula biliar carece de submucosa y la cara que contacta con el hígado carece de serosa.

Esta peculiaridad de la anatomía vesicular explica, entre otros factores, por qué el CVB está avanzado al momento del diagnóstico en la mayoría de los casos.

En cuanto a la relación entre los pólipos vesiculares y el Adenocarcinoma de Vesícula Biliar, una reunión de consenso concluyó que todo pólipo > 10 mm es altamente sospechoso de malignidad y tiene indicación de colecistectomía. Los pólipos < 10 mm deben ser controlados de una forma seriada cada 6 meses

^{III} Khan ZR, Neugut AI, Absan H, Chabot JA. Risk Factors for Biliary Tract Cancers. Am J Gastroenterol 1999;94:149-152

mediante ecografía. Si se detecta un aumento de tamaño del pólipo, se debe realizar la colecistectomía.^{IV}

2. VESÍCULA BILIAR "DE PORCELANA"

Ésta es la condición en la que la pared de la vesícula biliar se cubre con depósitos de calcio. Algunas veces esto ocurre después de una inflamación severa de la vesícula biliar.

Otra condición que predispone al carcinoma es la calcificación difusa, o vesícula de porcelana, la patogénesis de la calcificación no ha sido clara ocurre en el estado final de un proceso inflamatorio y se da una precipitación de sales de calcio en la mucosa que obstruyen al conducto cístico usualmente por un calculo biliar y existe por tanto una exclusión de bilis por la vesícula biliar y la calcificación podría envolver la capa muscular o mucosa y la lamina propia de la capa muscular a este fenómeno se lo describe como cáncer maligno usualmente existe fibrosis en adición a la calcificación, también se han reportado en tumores infiltrantes células mucinosas y escamosas.^V

3. TIFOIDEA (*Salmonella tify*)

En la vesícula, se ha relacionado al desarrollo tumoral. En la India, Dutta reporta la presencia de esta bacteria en el 16% de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar, comparado a un 2,5% en pacientes portadores de colelitiasis. Posiblemente esta asociación sería explicada por la acción de enzimas tales como azoreductasa, nitroreductasa y b-glucoronidasa sobre los ácidos biliares.

De igual modo, mediante el mecanismo anterior, la existencia de otro tipo de bacterias presentes en la bilis vesicular, podría también relacionarse al desarrollo tumoral. En un estudio realizado en pacientes colecistectomizados de tres hospitales de la 9° región de Chile, los cultivos fueron positivos en 22,5% y 28,5% de mujeres y hombres, respectivamente. Los casos con displasia o cáncer vesicular presentaron un 45% de cultivos positivos (*Streptococco* sp fue el más frecuente).

^{IV} Joan de la Cruz, LA Hidalgo, J Feliu, Carme Armella, R. Muñiz, M. del Bas, Xavier Suño, Cirugía Española

^V TUMORS OF THE GALLBLADDER AND EXTRAHEPATIC BILE DUCTS
Dr. Jorge Albores Saavedra M.D.

La presencia de gérmenes fue significativamente más común en pacientes con patología neoplásica, que en el grupo con patología inflamatoria^{VI}

Las personas que padecen de infección crónica debido a salmonella y quienes son portadores de esta enfermedad tienen un riesgo seis veces mayor de padecer de cáncer de la vesícula biliar que los que no tienen esta infección.

La tifoidea es poco común en los Estados Unidos.

4. QUISTES COLEDOCALES

Significa que está relacionado con el conducto biliar común, que es el medio a través del cual se transporta la bilis desde el hígado y la vesícula biliar hasta la primera parte del intestino delgado. Los quistes coledocales son sacos llenos de bilis que están conectados al conducto biliar común. Pueden crecer con el tiempo y pueden contener entre 1 y 2 cuartos de galón de bilis. Con frecuencia, las células que cubren el saco tienen áreas de cambios precancerosos, lo cual incrementa el riesgo del paciente de tener cáncer de vesícula biliar.

5. SUSTANCIAS QUÍMICAS INDUSTRIALES Y AMBIENTALES

Los estudios en animales indican que una sustancia química industrial que se conoce como azotolueno, así como compuestos químicos conocidos como nitrosaminas, pueden producir cáncer de la vesícula biliar.

Entre los trabajadores de las plantas de caucho e industrias de elaboración de metales se presentan más casos de cáncer de vesícula biliar que entre el público en general.

6. UNIÓN ANÓMALA DEL CONDUCTO PANCREATOBILIAR Y OTRAS ANORMALIDADES DE LOS CONDUCTOS BILIARES

La unión pancreatobiliar es el área en la que se unen el conducto biliar (que lleva los fluidos desde el hígado y la vesícula biliar) y el conducto pancreático (que transporta los jugos digestivos del páncreas). Una unión anómala entre ambos conductos es aquella que los conecta de forma diferente a la normal. El riesgo aumenta en las personas que tienen esa anomalía, así como en quienes tienen otro tipo de

^{VI} DR. XABIER DE ARETXABALA URQUIZA Rev. Med. Chile pag.277-278.

anormalidad que permite que el jugo muy ácido del páncreas refluya (regrese) a los conductos referidos.

Ese flujo en reverso también impide que la bilis se descargue a través de los conductos biliares a los intestinos con la rapidez normal. Los científicos no están seguros si el riesgo aumentado se debe a la acción del jugo pancreático o posiblemente a que los conductos se exponen por más tiempo a los carcinógenos que se encuentran en la bilis concentrada.

7. EDAD

La mayoría de los pacientes con cáncer de vesícula y vía biliar tienen entre 70 y 79 años de edad.

8. ANTECEDENTES FAMILIARES

El cáncer de la vesícula biliar puede ser más común en algunas familias. Un historial de cáncer de la vesícula en la familia aumenta la probabilidad de una persona de contraer este cáncer.

El riesgo, sin embargo, sigue siendo bajo debido a que ésta es una enfermedad común.

9. GENERO

En los Estados Unidos, el cáncer de la vesícula biliar es dos veces más común en las mujeres que en los hombres.

Los cálculos biliares y la inflamación de la vesícula biliar, dos factores importantes para el cáncer de vesícula biliar, son mucho más comunes entre las mujeres que entre los hombres.

10. PÓLIPOS EN LA VESÍCULA BILIAR:

Un pólipo en la vesícula biliar es una formación que sobresale del nivel de la superficie de la pared interior de la vesícula biliar. Algunos pólipos se forman por pequeños cálculos biliares incrustados en la pared de la vesícula biliar. Otros pueden ser pequeños tumores (cancerosos o benignos) o pueden ser causados por una inflamación. Los pólipos mayores de un centímetro (un poco menos de media pulgada) tienen mayor probabilidad de ser malignos, y por eso, los doctores

comúnmente recomiendan que se extirpe la vesícula biliar en pacientes que tienen pólipos de ese tamaño o mayores en la vesícula biliar.

11. OBESIDAD

Con mayor frecuencia, los pacientes con cáncer de la vesícula biliar, tienen más sobrepeso u obesos en comparación con las personas que no padecen de esta enfermedad.

12. ORIGEN ÉTNICO

El índice de cáncer de la vesícula biliar en los nativos americanos, particularmente del sudoeste de los Estados Unidos, en los México-americanos es elevado. Además, ellos también tienen una mayor probabilidad de presentar cálculos biliares que los miembros de otros grupos étnicos y raciales.

13. ALIMENTACIÓN

Una dieta alta en carbohidratos y baja en fibra puede aumentar la susceptibilidad de la persona al cáncer de la vesícula y vía biliar.

La mayoría de los doctores que estudian este tema creen que la inflamación crónica es la causa principal del cáncer de vesícula biliar. Cuando están presentes cálculos biliares, la vesícula biliar podría liberar la bilis con mayor lentitud. Ello implica que los tejidos de la vesícula biliar quedarían expuestos a la bilis por más tiempo de lo normal.

Esto puede causar irritación e inflamación. Los científicos también sospechan que esta exposición prolongada a sustancias que podrían causar cáncer en la bilis también podría ser la razón. Ciertas anomalías del conducto que conduce los líquidos desde la vesícula biliar y el páncreas hasta el intestino delgado pueden hacer que los jugos del páncreas fluyan de vuelta a la vesícula biliar y a los conductos biliares.

Los investigadores sospechan que este reflujo (flujo en reverso) de los jugos pancreáticos puede irritar las células que recubren la vesícula biliar y los conductos biliares de forma que causen irritación e inflamación, lo que podría estimular el crecimiento de dichas células y las haga más sensibles a los carcinógenos.

14. FACTOR GENETICO

La litiasis desencadenaría una respuesta inflamatoria continua con liberación de factores de crecimiento (promotores tumorales). Estos ejercerían su efecto sobre un epitelio dañado previamente por agentes (desconocidos actualmente) que producen alteraciones en genes como el p53, el K-ras, el Bcl-2, el MAPK y otros (iniciadores tumorales). Favorece la hipótesis de la litiasis e inflamación como causantes de CVB.

La biología molecular del CVB muestra que existen alteraciones tanto de los oncogenes, los que se activan a través de las mutaciones, como de los genes supresores tumorales, los que son inactivados al sufrir mutaciones.

Recientemente, los científicos comenzaron a comprender cómo los factores de riesgo, tal como la inflamación, producen ciertos cambios en el ADN de las células, ocasionando que crezcan de forma anormal, produciendo así el cáncer.

El ADN es el material genético que contiene el conjunto de instrucciones para todo lo que nuestras células hacen. Normalmente nos parecemos a nuestros padres debido a que nos transmiten su ADN. Sin embargo, el ADN afecta más allá que nuestra apariencia externa. Algunos genes (partes de nuestro ADN), contienen instrucciones para controlar el crecimiento y división de nuestras células.

Los genes que promueven la división celular son llamados oncogenes. Los genes que desaceleran la división celular o causan que las células mueran en su momento apropiado son llamados genes supresores de tumores.

Se sabe que los cánceres pueden ser causados por mutaciones del ADN (defectos) que activan los oncogenes o desactivan los genes supresores de tumores. Algunas personas heredan mutaciones del ADN de sus padres, lo cual incrementa considerablemente su riesgo en desarrollar cáncer de seno, ovarios, colon y recto entre otros.

Sin embargo, no se cree que las mutaciones heredadas de los oncogenes o de los genes supresores de tumores causen muchos cánceres de la vesícula biliar.

Las mutaciones de los oncogenes y genes supresores de tumores que están relacionadas con estos cánceres normalmente se desarrollan durante la vida, en vez de que se den antes del nacimiento como una mutación heredada.

Cada vez que una célula se prepara para dividirse en dos nuevas células, su ADN debe duplicarse. Este proceso no es perfecto y se dan errores durante dichas copias.

Afortunadamente, las células cuentan con enzimas reparadoras que validan el ADN, pero aún es posible que se le escapen ciertos errores. Algunas personas pueden tener un mecanismo de reparación de ADN deficiente que las hace especialmente vulnerables a los químicos y a la radiación que causan cáncer. Los cambios adquiridos en los genes, como el gen supresor de tumores p53, son considerados como importantes en el desarrollo del cáncer de la vesícula biliar. Otro gen importante se llama k-ras, el cual se convierte en muchos cánceres de la vesícula biliar.

Se ha determinado que la transformación neoplásica es el resultado de la acumulación progresiva de múltiples alteraciones genéticas, comprometiendo a oncogenes, genes supresores de tumores y genes encargados de la reparación del ADN. En general, los oncogenes dominantes se activan por fenómenos que incluyen mutación, amplificación, y traslocación cromosómica, y los genes supresores de tumores sufren inactivación por una combinación de eventos genéticos de ambos alelos del gen, principalmente delección, mutación y metilación.

DAÑO GENÉTICO GLOBAL EN CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR.

Se indica que el cáncer vesicular existe un acentuado y extenso daño genético. Esto ha sido determinado por análisis de delecciones cromosómicas de baja densidad a través de todo genoma y otro de alta densidad en los cromosomas 3p, 8p, 9q y 22q, en los cuales se identifica más de 30 regiones con delecciones frecuentes en esta neoplasia.

En la mayoría de estas regiones cromosómicas se han detectado genes supresores de tumores, además en cáncer vesicular existe una relativa alta tasa de inestabilidad genética, que en este tumor no hemos encontrado asociada a alteraciones en los genes reparadores del ADN hMSH2 y hLMH1.

Recientemente se ha establecido que la metilación de regiones promotoras de genes es un mecanismo frecuente de inactivación de genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN. Hasta la fecha se ha estudiado la metilación de regiones promotoras de 10 genes en cáncer vesicular, encontrando 5 de ellos con

metilación frecuente: *FHIT* (68%), *p16* (56%), *PTEN* (30%), *p73* (28%), y *APC* (26%). Por otro lado, se detectó una alta incidencia (38%) de mutaciones del ADN mitocondrial en cáncer vesicular, lo que de alguna manera refleja la alta tasa de mutagenicidad a la que están sometidas las células del epitelio vesicular.

ESTUDIO DE EXPRESIÓN GÉNICA EN CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR.

Recientemente, un estudio de expresión génica mediante análisis de ARN por técnica de “microarrays” en cánceres de la vía biliar extrahepática, que incluyó a 7 cánceres vesiculares, determinó que varios grupos de genes pertenecientes a diferentes vías metabólicas se sobreexpresan en estas neoplasias.

Entre otros genes, destacan genes de antígenos de proliferación y del ciclo celular (ej. ciclinas D2 y E2, *cdc2/p34*, *geminin*), factores de transcripción (Ej.; *homeobox B7*, *islet-1*), factores de crecimiento y receptores de factores de crecimiento (ej. *Hepatocyte growth factor*, *amphiregulin*, *insulin-like growth factor 1 receptor*), y, algo muy importante, enzimas que modulan la respuesta a quimioterapia (ej. *cistathionina sintetasa*, *dCMP desaminasa*, *CTP sintetasa*).

Además, se identificaron algunas vías metabólicas de genes que recientemente han emergido como blancos de agentes terapéuticos nuevos en cáncer. La sobreexpresión de algunos de estos genes fue confirmada por técnicas de inmunohistoquímica e hibridación in situ de tejidos.

ALTERACIONES DE GENES ESPECÍFICOS EN CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR.

El análisis de genes específicos ha permitido identificar oncogenes que cumplen un papel importante en la patogenia de esta neoplasia. Estudios recientes indican que tres genes supresores de tumores *FHIT* (3p14.2), *p16* (9p21), y *TP53* (17p13) presentan anomalías frecuentes en esta neoplasia.

La alta tasa de deleciones del locus 3p14.2 y metilación del gen *FHIT* en cáncer vesicular concuerdan con una frecuente pérdida de su expresión inmunohistoquímica en las células tumorales. Algo similar ocurre con el gen *p16*, en el cual las frecuentes deleciones del locus 9p21 y de metilación de su región promotora se correlacionan con la pérdida de la expresión inmunohistoquímica de la proteína observada hasta en el 50% de los cánceres vesiculares *TP53*, el gen

supresor de tumor con más alta tasa de anomalías en neoplasias humanas, se afecta muy frecuentemente en cáncer vesicular.

La inactivación frecuente de *TP53* por delección de su locus y mutación de los exones 5 al 8 concuerdan con el hallazgo de alta incidencia de expresión inmunohistoquímica de la proteína.

Aunque no puedan considerarse como factores de riesgo en el estricto sentido epidemiológico debido a la falta de estudios, el sexo femenino, la edad mayor de cincuenta y la presencia de litiasis acompañan a la mayoría de los casos de Cáncer de vesícula biliar.

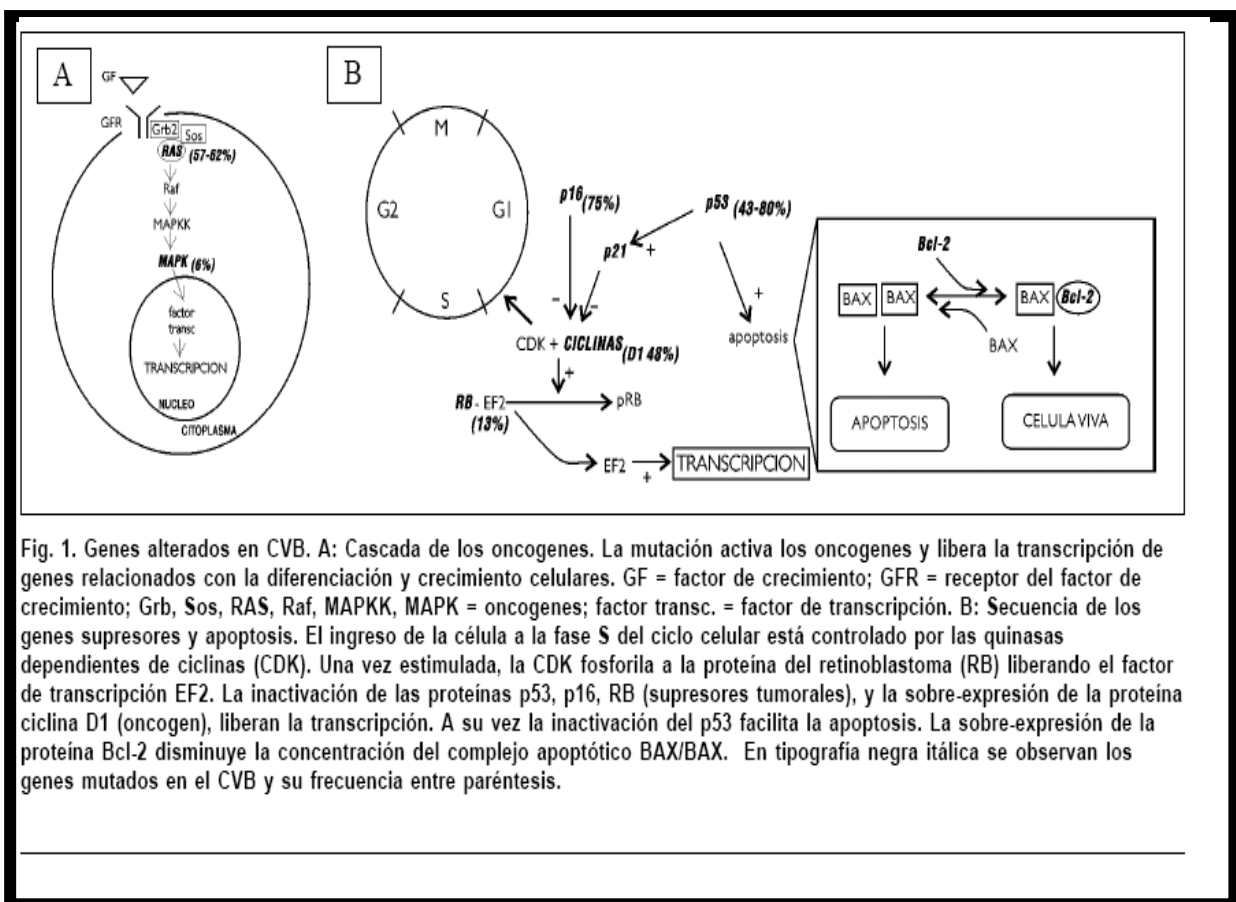


Fig. 1. Genes alterados en CVB. A: Cascada de los oncogenes. La mutación activa los oncogenes y libera la transcripción de genes relacionados con la diferenciación y crecimiento celulares. GF = factor de crecimiento; GFR = receptor del factor de crecimiento; Grb, Sos, RAS, Raf, MAPKK, MAPK = oncogenes; factor transc. = factor de transcripción. B: Secuencia de los genes supresores y apoptosis. El ingreso de la célula a la fase S del ciclo celular está controlado por las quinasas dependientes de ciclinas (CDK). Una vez estimulada, la CDK fosforila a la proteína del retinoblastoma (RB) liberando el factor de transcripción EF2. La inactivación de las proteínas p53, p16, RB (supresores tumorales), y la sobre-expresión de la proteína ciclina D1 (oncogen), liberan la transcripción. A su vez la inactivación del p53 facilita la apoptosis. La sobre-expresión de la proteína Bcl-2 disminuye la concentración del complejo apoptótico BAX/BAX. En tipografía negra itálica se observan los genes mutados en el CVB y su frecuencia entre paréntesis.

En la figura se observa las múltiples alteraciones genéticas del CVB. Si bien se requiere estudios que analicen los cambios en la función de los genes alterados, los trabajos descriptivos llevados a cabo hasta hoy ya muestran que, al igual que en los cánceres de otros sitios, el CVB requiere de daños a distintos niveles del control del crecimiento y diferenciación celulares.

Estos se acumularían durante el proceso de la carcinogénesis y la progresión tumoral produciendo lesiones que progresarían desde el tejido normal hasta la neoplasia. A favor de este modelo se encuentra el análisis molecular de piezas de colecistectomía donde coexisten las lesiones premalignas y el cáncer. En aquéllas se observa que las mutaciones de algunos genes tienen alta frecuencia en el área con carcinoma, menos frecuencia en la zona de lesiones precancerosas, y no se las detecta en la región de tejido normal. Algunas de estas mutaciones, como las del gen p53 por ejemplo, son más frecuentes en las neoplasias indiferenciadas respecto a las más diferenciadas, lo que sugiere que intervienen no sólo en la carcinogénesis sino también en la progresión tumoral. Dado que las mutaciones se producen con muy baja frecuencia, el CVB sería una enfermedad que requiere años de carcinogénesis, siendo rarísima su presentación antes de los 35 años de edad.

Yokoyama y colaboradores postulan que existen 3 vías de carcinogénesis en el CVB. Una vía llamada de novo, otra siguiendo la secuencia adenoma-carcinoma, y la tercera siguiendo la secuencia hiperplasia carcinoma, esta última asociada a la unión pancreatobiliar anómala.

Cada una de estas vías afecta diferentes genes, lo que reflejaría diferencias morfológicas.

EPIDEMIOLOGIA

El 80% de los pacientes con carcinoma de vesícula tienen colelitiasis, lo cual sugiere una relación etiológica entre la presencia de cálculos y la posterior degeneración maligna del epitelio de la vesícula biliar.

Su prevalencia en material de autopsia es del 0,5%; se encuentra 4 veces más en mujeres que en varones, en concordancia con la frecuencia relativa de colelitiasis en ambos sexos. Para el paciente con colelitiasis, sin embargo, el riesgo de degeneración maligna de la vesícula es pequeño, ya que su incidencia es sólo del 1%. Por razones desconocidas, este riesgo es sustancialmente mayor en pacientes con vesícula calcificada (vesícula de porcelana), por lo que en este grupo está indicada la colecistectomía profiláctica.²

La colelitiasis representa el factor asociado más importante, y su presencia se observa en sobre el 90% de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar. Esta asociación se documenta en prácticamente todos los casos, mientras que esta asociación es cercana al 70% en países como Japón. Por otra parte, en Chile, de los

pacientes intervenidos por patología biliar presuntamente benigna, un 5% poseen un tumor vesicular concomitante.

ANATOMIA PATOLOGICA

El aspecto macroscópico del carcinoma de vesícula suele consistir en el engrosamiento difuso de la pared del órgano, con infiltración de las estructuras adyacentes; la forma polipoide con protrusión en la luz de la vesícula es menos frecuente (30%).

El tipo histológico más común es el adenocarcinoma, y hay una pequeña proporción de carcinomas indiferenciados.^{VII}

El cáncer de vesícula es un tumor de crecimiento rápido que, cuando ocasiona manifestaciones clínicas, ya ha invadido extensamente los tejidos contiguos en la inmensa mayoría de los casos. La neoplasia tiende a invadir localmente, apareciendo metástasis a distancia sólo en las fases tardías de la enfermedad. La extensión se realiza por vía linfática a los ganglios pericísticos y pericoledocales, los cuales pueden crecer lo suficiente para comprimir la vía biliar principal y causar ictericia obstructiva; por vía intraperitoneal, se extiende localmente al hígado, estómago, duodeno, ángulo hepático del colon, mesenterio o pared abdominal, y por vía intraluminal, sólo en la minoría de los carcinomas de tipo polipoide, puede causar síntomas por obstrucción del cístico en una fase precoz.

Debido a la extensa invasión local, la mayoría de estos tumores no son resecables. Los pacientes presentan grandes masas con invasión profunda del hígado y estructuras del hilio hepático, extensas metástasis regionales y carcinomatosis peritoneal.

Se describen cuatro estadios histológicos que comprenden desde el carcinoma in situ (estadio 1), que afecta sólo la mucosa, hasta el carcinoma invasivo (estadio 4), que invade el hígado y los ganglios a distancia, pasando por el carcinoma microinvasivo (estadio 2), que llega hasta la muscularis mucosae, y el carcinoma con invasión localizada (estadio 3), que afecta hasta la serosa con afectación ganglionar regional o sin ella. Sólo el 10 % de los casos están en estadios precoces en el momento de la colecistectomía.^{VIII}

^{VII} TUMORES Patología de Robbins

^{VIII} MEDICINA INTERNA DE FARRERAS

ESTADIOS DE CANCER DE VESICULA BILIAR

Estadio 0 (carcinoma in situ)

En el estadio 0, el cáncer se encuentra solamente en la capa interna de la mucosa de la vesícula biliar. El cáncer en el estadio 0 se denomina también carcinoma in situ.

Estadio I: El estadio I se divide en estadio IA y estadio IB.

- Estadio IA: El cáncer se ha propagado más allá de la capa interna (mucosa) al tejido conjuntivo o a la capa muscular (muscularis).
- Estadio IB: El cáncer se ha propagado más allá de la capa muscular al tejido conjuntivo alrededor del músculo.

El estadio II se divide en estadio IIA y estadio IIB.

- Estadio IIA: El cáncer se ha propagado más allá del peritoneo visceral (tejido que cubre la vesícula biliar), al hígado o a un órgano vecino (como el estómago, el intestino delgado, el colon, el páncreas o las vías biliares afuera del hígado).
- Estadio IIB: El cáncer se ha propagado:
 - ✚ más allá de la capa interna al tejido conjuntivo y a los ganglios linfáticos vecinos.
 - ✚ a través del peritoneo visceral (tejido que cubre la vesícula biliar) o hacia un órgano vecino (como el estómago, el intestino delgado, el colon, el páncreas o las vías biliares afuera del hígado) y hacia los ganglios linfáticos vecinos.

Estadio III

En el estadio III, el cáncer se ha propagado al vaso sanguíneo principal del hígado o hacia órganos vecinos y podrían haberse propagado a los ganglios linfáticos vecinos.

Estadio IV

El estadio IV, el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos vecinos o a órganos que se encuentran muy lejos de la vesícula biliar.

En el caso del cáncer de la vesícula biliar, los estadios se agrupan también de acuerdo con la forma de tratamiento. Existen dos grupos de tratamiento:

Localizado (estadio I)

El cáncer se encuentra en la pared de la vesícula biliar y puede extirparse completamente mediante cirugía.

Irresecable (estadio II, estadio III y estadio IV)

En cuanto a consideraciones etiológicas podemos citar que hay una predisposición genética racial son mas frecuentes los casos de cáncer de vesícula biliar en Hispanoamericanos Indio americanos en especialmente los que viven en Arizona y California, también se detectaron casos en Nuevo México y Latinoamérica.

Todo el proceso patológico de la formación del cáncer es explicado de alguna forma por una calcificación.

El cáncer se ha propagado a través de la pared de la vesícula biliar a tejidos u órganos circundantes o a toda la cavidad abdominal. Con excepción de los pacientes cuyo cáncer se ha propagado solamente a los ganglios linfáticos, el cáncer es irresecable (no puede extirparse completamente por medio de cirugía).

El cáncer recurrente de la vesícula biliar es el cáncer que se presenta nuevamente (retorna) después de haber sido tratado. El cáncer puede retornar a la vesícula biliar o a otras partes del cuerpo.

Este carcinoma es algo mas frecuente en mujeres y alcanza su máxima incidencia durante el séptimo decenio de la vida. Solo en raras ocasiones se descubre cuando aún es extirpable y la supervivencia media a los 5 años sigue siendo, desde hace mucho tiempo, de alrededor del 1 % a pesar del tratamiento quirúrgico. En el 60 -90 % de los casos, pero no en el 100%, se asocia a litiasis. Es probable que las vesículas biliares que contienen cálculos o agentes infecciosos desarrollen el cáncer a consecuencia de los traumatismos irritantes y de la inflamación crónica. Además,

los carcinógenos derivados de los ácidos biliares también podrían desempeñar algún papel.

MORFOLOGÍA.- En el carcinoma de la vesícula biliar se distinguen dos patrones de crecimiento:

- ✚ Patrón Infiltrante: es mas frecuente y suele constituir en una zona mal definida de engrosamiento difuso y endurecimiento de la pared vesicular que puede abarcar varios centímetros cuadrados o, incluso toda la vesícula. Puede haber una úlcera profunda que afecta a todo el espesor de la pared vesicular o una fístula con órganos vecinos, hacia los que la neoplasia sigue creciendo.
- ✚ Patrón exofílico; consiste en el crecimiento hacia la luz de una masa irregular en forma de coliflor que, al mismo tiempo puede infiltrar la pared subyacente, la porción luminal puede ser necrótica, hemorrágica y ulcerada .Las localizaciones más frecuentes son el fondo y el cuello, alrededor del 20% de los tumores afectan a las paredes laterales. La mayoría de los carcinomas de la vesícula biliar son adenocarcinomas. Algunos son papilares; otros son infiltrantes y mal diferenciados, el 5% son carcinomas epidermoides o tienen diferenciación adenoescamosa, algunos muestran características de carcinoide o mesenquimales diversas. Cuando estos tumores se descubren la mayoría ha infiltrado ya el hígado de manera centrífuga y a veces han extendido al cístico y a los conductos biliares adyacentes, así como a los ganglios del hilio hepático. Otras localizaciones frecuentes de metástasis son el peritoneo, el aparato digestivo y los pulmones.

DESCRIPCIÓN DEL CARCINOMA DE LOS CONDUCTOS BILIARES EXTRAHEPÁTICOS

Los carcinomas del árbol biliar extrahepático situados antes de la ampolla de Vater son raros. Se trata de neoplasias extremadamente insidiosas que generalmente producen una ictericia indolora cada vez mas intensa. Afectan a ancianos y, a diferencia de los canceres de vesícula biliar, son algo más frecuente en los varones. Sólo la tercera parte de los casos se asocia a cálculos. Igual que en los carcinomas

de la vía biliar intrahepática (colangiocarcinomas), el riesgo es mayor en los pacientes asiáticos con infestaciones de la vía biliar por parásitos (*Clonorchis sinensis*) o en los que tienen colangitis esclerosante primaria, enfermedad inflamatoria intestinal o quistes del colédoco. Existe un subgrupo de carcinomas de la vía biliar que nacen en la inmediata vecindad de la ampolla de Vater. En esta región, también pueden encontrarse carcinomas pancreáticos y adenomas de la mucosa duodenal, en conjunto, todos estos tumores se denominan carcinomas periampulares y su tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica.

MORFOLOGÍA

Como la obstrucción parcial o completa de los conductos biliares produce ictericia con gran rapidez, estos tumores tienden a ser relativamente pequeños en el momento del diagnóstico. Casi todos ellos son nódulos duros y grises situados en el interior de la pared de la vía biliar; algunos pueden aparecer como lesiones difusamente infiltrantes, que producen un engrosamiento mal definido de la pared; otras son lesiones papilares o polipoides. La mayoría de los tumores de los conductos biliares son adenocarcinomas, que pueden o no secretar mucinas.

En raras ocasiones, se encuentran signos de diferenciación epidermoide. Muchas veces se observa un estroma fibroso abundante que acompaña a la proliferación epitelial. Los tumores que nacen en la confluencia de los conductos hepáticos izquierdo y derecho en el hilio hepático reciben el nombre de **tumores de Klastin** y se caracterizan por su crecimiento lento, por una importante esclerosis y porque rara vez dan lugar a metástasis a distancia.

CARCINOMA DE VÍAS BILIARES

El carcinoma de la vía biliar extrahepática es menos frecuente que el de la vesícula. Afecta en forma similar a ambos sexos; no tiene relación clara con litiasis. Su ubicación, en orden de frecuencia, es la siguiente: ampolla de Vater, colédoco y conductos hepáticos; a veces es difícil determinar si se origina en la porción terminal del colédoco, en la ampolla de Vater o en la mucosa duodenal adyacente. Se manifiesta clínicamente por ictericia obstructiva.

Macroscopía: puede ser poliposo más frecuentemente en la ampolla de Vater o infiltrativo.

Histología: generalmente es un adenocarcinoma tubular bien o moderadamente diferenciado, con abundante estroma fibroso.

Diseminación: por invasión local, metástasis linfógenas o hematógenas. El carcinoma de la ampolla tiene un pronóstico menos desfavorable que los demás.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Desafortunadamente el cáncer de vesícula biliar es asintomático en sus estadios iniciales, hecho que contribuye a su mal pronóstico. En estadios avanzados puede manifestarse por dolor que, al ser menos intenso y más continuo, el paciente percibe distinto del cólico biliar. Alrededor de la mitad de los enfermos presentan ictericia y no es raro palpar una masa, en ocasiones dolorosa, en el hipocondrio derecho. La ecografía y la TC contribuyen poco al diagnóstico del cáncer de vesícula en su estadio precoz, puesto que los engrosamientos de la pared vesicular son hallazgos Poco específicos; en cambio, las formas papilares intraluminales pueden ser detectadas en fases curables.

Entre los métodos diagnósticos podemos desarrollar:

- ✚ Examen físico y antecedentes: Examen del cuerpo para verificar si existen signos generales de salud, incluido el control de signos de enfermedad, como tumores o neoplasias. Se toma el historial médico del paciente así como sus hábitos de salud y enfermedades anteriores.
- ✚ Ecografía: Procedimiento en el cual ondas sonoras de alta energía (ultrasónicas) rebotan en tejidos u órganos internos y crean ecos. Los ecos forman una fotografía de los tejidos corporales denominada sonograma. Para diagnosticar el cáncer de la vesícula biliar, se realiza una ecografía abdominal.

- ✚ Pruebas del funcionamiento del hígado: Procedimiento mediante el cual se analiza una muestra de sangre para medir las cantidades de ciertas sustancias que el hígado libera a la sangre. Una cantidad más alta que la normal de una sustancia puede ser un signo de enfermedad hepática cuya causa puede ser el cáncer de la vesícula biliar.
- ✚ Ensayo del antígeno carcinoembrionario (ACE): Prueba que mide la concentración del ACE en la sangre. El ACE se libera al torrente sanguíneo desde las células cancerosas y las células normales. Cuando se encuentra en cantidades más altas que las normales, puede ser un signo de cáncer de la vesícula biliar u otras afecciones.
- ✚ Ensayo del CA 19-9: Prueba que mide la concentración del CA 19-9 en la sangre. El CA 19-9 se libera al torrente sanguíneo desde las células cancerosas y las células normales. Cuando se encuentra en cantidades más altas que las normales, puede ser un signo de cáncer de la vesícula biliar u otras afecciones.
- ✚ Exploración por TAC: Procedimiento mediante el cual se toma una serie de fotografías detalladas del interior del cuerpo, desde ángulos diferentes. Las imágenes son creadas por una computadora conectada a una máquina de rayos X. Se inyecta una tinción en una vena o se ingiere, a fin de que los órganos o los tejidos se destaquen más claramente. Este procedimiento se denomina también tomografía computada, tomografía computadorizada o tomografía axial computarizada.
- ✚ Estudios de la química de la sangre: Procedimiento mediante el cual se analiza una muestra de sangre para medir las concentraciones de ciertas sustancias liberadas al cuerpo por órganos y tejidos. Una cantidad inusual (mayor o menor a la normal) de una sustancia puede ser signo de enfermedad en el órgano o tejido que la produce.
- ✚ Radiografía del tórax: Radiografía de los órganos y los huesos del interior del tórax. Se lleva a cabo con un tipo de haz de energía que puede atravesar el cuerpo y plasmarse en una película que muestra imágenes de las zonas interiores del cuerpo.

- ✚ IRM (imagenología por resonancia magnética): Procedimiento que utiliza un imán, ondas de radio y una computadora para crear fotografías detalladas de áreas internas del cuerpo. Este procedimiento se denomina también imagenología por resonancia magnética nuclear (IRMN).

- ✚ CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica): Procedimiento utilizado para tomar radiografías de los conductos que transportan bilis desde el hígado a la vesícula biliar y desde la vesícula biliar al intestino delgado. En algunas ocasiones el cáncer de la vesícula biliar reduce la apertura de estos conductos y bloquea o reduce el flujo de bilis, con lo cual se produce ictericia. Se introduce un endoscopio (una sonda delgada, con iluminación) por la boca, el esófago y el estómago hasta la primera parte del intestino delgado. Luego se inserta un catéter (una sonda más pequeña) a través del endoscopio en los conductos biliares. Se introduce una tinción a través del catéter hacia los conductos y se toma una radiografía. Si los conductos están obstruidos por un tumor, puede insertarse una sonda delgada en el conducto para desbloquearlo. Se puede dejar colocada esta sonda (o implante) a fin de conservar abierto el conducto. También se toman muestras de tejidos.

- ✚ Biopsia: Extracción de células o tejidos realizada por para que un patólogo pueda observarlos bajo el microscopio y determinar la presencia o ausencia de signos de cáncer. La biopsia se puede realizar después de la cirugía para extirpar el tumor. Si es evidente que el tumor no puede extirparse mediante cirugía, se realiza la biopsia con una aguja fina a fin de extirpar células del tumor.

- ✚ Laparoscopia: Procedimiento quirúrgico para estudiar los órganos dentro del abdomen a fin de determinar la presencia de una enfermedad. Se realiza una incisión (corte) en la pared abdominal y se introduce un laparoscopio (una sonda delgada, con iluminación) en el abdomen. Pueden extirparse muestras de tejido y ganglios linfáticos para una biopsia. La laparoscopia ayuda a determinar si el cáncer se encuentra dentro de la vesícula biliar solamente o si se ha propagado a tejidos cercanos y si puede extirparse mediante cirugía.

- ✚ CTP (colangiografía transhepática percutánea): Procedimiento utilizado para tomar una radiografía del hígado y de los conductos biliares. Se inserta una aguja fina a través de la piel por debajo de las costillas, en el hígado. Se inyecta tinción en el hígado o los conductos biliares y se toma una radiografía. Si se determina que existe obstrucción, suele dejarse una sonda delgada, flexible, llamada implante, en el hígado para drenar la bilis al intestino delgado o una bolsa de recolección fuera del cuerpo.

- ✚ Examen citológico : Extracción de líquido biliar y cepillado de vías biliares utilizando la clasificación de Papanicolau :^{IX}
 1. **Clase I** : Dentro de límites normales con respecto al cáncer
 2. **Clase II** : Leve atipia, compatible con un proceso inflamatorio sin orientar a una causa determinada
 3. **Clase III**: Sospecha de cáncer o Displasia.
 4. **Clase IV**: Cáncer in situ.
 5. **Clase V**: Definitivamente Cáncer generalmente con metástasis.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La supervivencia media tras el diagnóstico es de 4 meses, y de 6 meses en los pacientes operados. Excepto en los casos con calcificación parietal, la colecistectomía profiláctica en los pacientes con litiasis biliar debe aconsejarse, puesto que su riesgo es superior al de malignización.

En los tumores en estadio precoz la colecistectomía simple parece ser suficiente, aunque algunos autores en Chile recomiendan, ante el hallazgo de cáncer en estadios 1 o 2, la reoperación con extirpación de ganglios regionales y la práctica de una cuña hepática.

^{IX} www.INSTITUTO DEL CANCER .com.

En los casos más avanzados se requieren resecciones más extensas, con reconstrucciones de resultado incierto. La quimioterapia no se ha mostrado eficaz, si bien algunos autores describen algún efecto beneficioso con **mitomicina C** intraarterial cada 6 semanas. La radioterapia coadyuvante parece prolongar la supervivencia en los pacientes en que se practicó resección paliativa pero no en los que la resección tuvo intención curativa.

PREPARACION DE COLORANTES

Hematoxilina de Harris

- ❖ Hematoxilina 5.0g
- ❖ Alcohol absoluto 50 mL
- ❖ Alumbre potásico o amoniaco 100g
- ❖ Agua destilada 1000mL
- ❖ Oxido amarillo de mercurio 2.5 g
- ❖ Acido Acético glacial 4 mL

Disolver la hematoxilina en el alcohol, el alumbre en agua con ayuda del calor y mezclar las soluciones o llevar esta solución hasta la ebullición rápida, y agregar luego óxido de amarillo de mercurio. La solución adquiere en seguida un color oscuro, retirar el vaso que contiene la solución de la llama y enfriarlo en agua fría. Enfriada la solución, se considera preparado el colorante.

ORANGE G-6 :

- ❖ Orange G 5 g
- ❖ Alcohol al 95% 1000 mL
- ❖ Acido fosfotúngstico 0.15 g

Tanto el Orange G el EA-50, son soluciones alcohólicas que pueden evaporarse, por ello es esencial que se guarden en frascos herméticamente tapados. El reemplazo de los colorantes varía de acuerdo con la cantidad que se tenga que teñir, la necesidad del cambio de colorantes se determina fácilmente mediante el microscopio. Se debe tener la preocupación de eliminar el exceso de colorante antes de sumergirlo en la solución siguiente.

✚ EA – 50:

- ❖ Verde brillante FS amarillento; Solución al 0.5% en alcohol de 95% 45mL
- ❖ Negro de Bismark, solución al 0.5% en alcohol al 95% 10 mL
- ❖ Eosina Amarilla; solución al 0.5% en alcohol al 95% 45 mL
- ❖ Acido fosfotúngstico 0.2g
- ❖ Carbonato de Litio (sal saturada) 1g

COLORACION DE PAPANICOLAOU MODIFICADA

Una variante que se utiliza en el Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés propuesta por papanicolaou, es la tinción que da los resultados más satisfactorios, el procedimiento es muy sencillo y se completa en 30 minutos, hasta se pueden examinar extendidos gruesos porque la tinción es transparente.

Las características de esta coloración consiste en la acción policromática por la mezcla de colorantes catiónicos, aniónicos y anfóteros.

- ❖ Fijador alcohol al 70 %
- ❖ Agua Corriente
- ❖ Hematoxilina de Harris
- ❖ Orange G
- ❖ EA 36 a 50
- ❖ Alcohol etílico al 70%,80%,90%
- ❖ Xilol Aclarador (I, II, III)
- ❖ Montaje con bálsamo de Canadá

VI. JUSTIFICACION

El cáncer de vesícula biliar es una patología de mal pronóstico y es de suma importancia que se detecte a tiempo y sea tratado, este tipo de cáncer se ha vuelto muy frecuente en nuestro medio y aumenta según avanzan los años y es cada vez mas frecuente como se demuestra en este estudio.

Existiendo ya varios métodos de diagnostico de cáncer de vesícula biliar el examen citológico nos permite identificar a detalle el tipo y características celulares, con la respectiva tinción citológica propuesta por Papanicolaou.

El examen citológico muestra con detalle el grado del cáncer aportando de una manera objetiva para el tratamiento de este.

El presente estudio pretende destacar la importancia que tiene un examen citológico de liquido biliar y cepillado de vía biliar apoyando así al diagnostico de cáncer de vesícula biliar y vías biliares.

Este tipo de cáncer es muy frecuente en todo el mundo por eso es importante tener una visión general en nuestro medio y con este estudio tendremos una mejor idea del comportamiento de esta patología y podremos apreciar la frecuencia en cuanto a edad y género del cáncer de vesícula biliar.

V. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Determinar el valor diagnóstico del examen citológico de Papanicolaou de líquido biliar y cepillado de vías biliares en pacientes con sospecha de cáncer de vesícula y vía biliar, mediante un estudio de revisión en pacientes que consultaron al Departamento de Patología del Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés en 26 años (1979-2006).

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✚ Determinar la presencia de células neoplásicas en muestras de líquido biliar y cepillado de vías biliares mediante un estudio de revisión de datos en pacientes con sospecha de cáncer de vesícula y vía biliar en 26 años.

- ✚ Observar la frecuencia e incidencia del Cáncer de vesícula biliar y vía biliar según edad y género.

- ✚ Determinar el porcentaje de muestras citológicas positivas (lesiones cancerosas y precancerosas) por la tinción de Papanicolaou modificado de cáncer de vesícula y vía biliar en hombres y mujeres y en que edades mediante revisión de datos.

- ✚ Identificar la asociación del Cáncer de vesícula y vía biliar con otras enfermedades según edad y género.

VI. HIPOTESIS GENERAL.

El estudio citológico en líquido biliar y cepillados son de vital importancia para evaluar e identificar lesiones cancerosas y lesiones precancerosas de vesícula biliar y vías biliares.

VII. METODOLOGIA

Se trata de un estudio retrospectivo que se realizó analizando los datos de todos los informes de exámenes citológicos de líquido biliar y cepillados de vesícula y vía biliar que fueron examinadas en un periodo de 26 años en el departamento de patología del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés.

A. DISEÑO METODOLOGICO

- 1.- Se consultó el banco de datos de los que se clasificaron informes citológicos de líquido biliar y cepillados de vía biliar del departamento de Patología en el Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés.
- 2.- Se revisaron todos los informes de exámenes citológicos de pacientes con sospecha de cáncer y que cursaban cáncer de vesícula o vía biliar en 26 años del departamento de patología del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés.
- 3.- Se clasificaron todos los informes de exámenes citológicos con diagnóstico de cáncer de vesícula y vía biliar según la clasificación PAP que estos tenían.
- 4.- Se tabularon todos los datos encontrados para obtener resultados y llegar a una conclusión del estudio.

VIII. MATERIALES Y METODOS

Para este estudio retrospectivo realizado desde el mes de marzo hasta Mayo del 2007 se revisaron los registros de citología y se extractaron las ordenes y reportes de los líquidos y cepillados de vesícula biliar y vías biliares que se extrapolaron los casos con cáncer y lesiones precancerosas en 26 años de pacientes con cáncer de vesícula y vías biliares que acudieron al Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés de la ciudad de La Paz.

A. RECOLECCION DE MUESTRAS Y COLORACION

✚ **RECOLECCION DE REPORTES:** Todos los informes de extendidos citológicos de líquidos biliares y cepillado de vías biliares incluyendo líquido ascítico de pacientes con cáncer de vesícula biliar y vías biliares.

Con fichas de recolección de información contando con los siguientes datos:

- ❖ Nombres y apellidos completos
- ❖ Edad
- ❖ Sexo
- ❖ Fecha (día, mes y año en el que ha sido realizado el informe diagnóstico)
- ❖ Código de registro
- ❖ Diagnóstico clínico
- ❖ Diagnóstico citológico
- ❖ Origen (tumor primario)

IX. DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO.

Se tomó en cuenta como población para el estudio : todos los reportes de los exámenes citológicos realizados en líquidos biliares y cepillados de vías biliares de pacientes diagnosticados con cáncer de vesícula y vía biliar que ingresaron en un periodo de 26 años (1979 -2006) en el Departamento de Patología del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés.

Así mismo para determinar la frecuencia e incidencia en nuestro estudio.

A. CARACTERISTICAS GENERALES

- 1. CRITERIOS DE INCLUSION:** Se incluyeron todos los reportes de exámenes citológicos de líquidos biliares y cepillados de vía biliar y también liquido ascítico en pacientes que ingresaron al IGBJ con diagnostico de cáncer de vesícula biliar o vías biliares tomando en cuenta sexo, edad y estadio.
- 2. CRITERIOS DE EXCLUSION:** Aquellos reportes de citología de pacientes sin sospecha de cáncer de vesícula biliar y que no cursaban con cáncer de vesícula biliar y vía biliar.
- 3. CRITERIOS DE ELIMINACION:** Se eliminaron todos aquellos datos erróneos o alterados con fuentes no verdaderas que interfieran en el estudio.

B. UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL

La obtención de datos se realizó por el lapso de tres meses desde los primeros días de marzo hasta la conclusión del mes de Mayo del año 2007. El estudio de los líquidos se llevó a cabo en el departamento de Patología del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés de la ciudad de La Paz.

X. DEFINICION DE LA POBLACIÓN

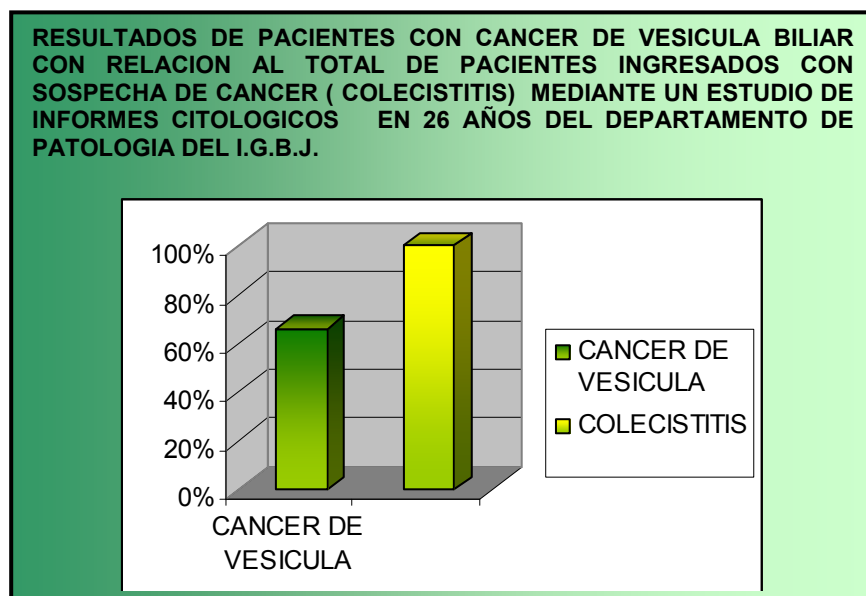
En el presente trabajo se estudiaron todos los informes de exámenes citológicos de líquido biliar y cepillados de vesícula biliar de pacientes que fueron diagnosticados con cáncer de vesícula biliar comprendidos en los años 1979 – 2006.

Se tomaron en cuenta las siguientes variables como ser género, edad, tipo de muestra y clasificación citológica PAP.

Se trabajó con datos obtenidos en el Departamento de Patología del IGBJ, de todas las muestras (líquido biliar y cepillado de vías biliares) examinadas en el periodo de 26 años.

XI. RESULTADOS.-

Con todos los datos de extensiones citológicas de líquido biliar y cepillados de vía biliar examinados en el Departamento de Patología del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés de todos los paciente diagnosticados con cáncer de vesícula biliar en un periodo de 26 años (1979 -2006) se pueden apreciar los resultados de este estudio.



En el presente estudio se aprecia que del 100% de informes citológicos recepcionados sospechosos de cáncer el 66% fueron reportados confirmando el diagnostico de pacientes con cáncer de vesícula y vía biliar.

TABLA Nº 1

CLASIFICACIÓN CITOLOGICA EN LÍQUIDO Y VIA BILIAR POR EL METODOD PAP MEDIANTE UN ESTUDIO DE NFORMES CITOLOGICOS EN 26 AÑOS DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL I.G.B.J.

Clasificación PAP	TIPO DE MUESTRA			Total
		Liquido biliar	Cepillado de vía biliar	
clase I	4,51	0	4,51%	
Clase II	44,51	7,09	51,61%	
Clase III	7,09	0	7,09%	
Clase IV	1,29	0,64	1,93%	
Clase V	25,16	9,67	34,83%	
Total		82,58%	17,41%	100%

En el presente estudio es de relevancia que la clasificación PAP clase V indica metástasis además de un adenocarcinoma bien diferenciado.

GRAFICO Nº 1

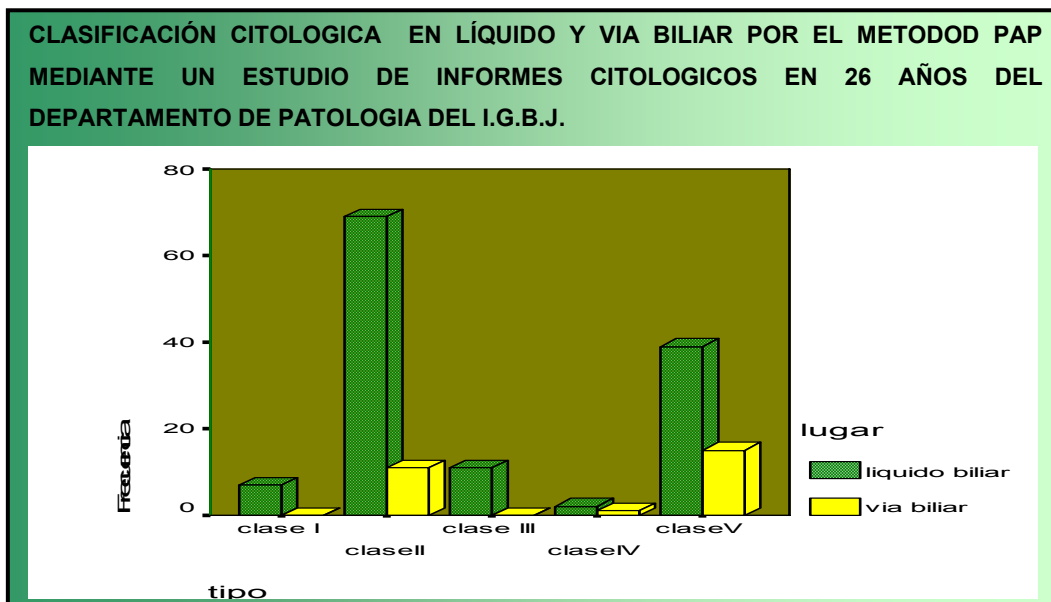


TABLA N° 2

CLACIFICACION CITOLOGICA PAP CON RELACION AL GÉNERO MEDIANTE UN ESTUDIO DE INFORMES CITOLOGICOS EN 26 AÑOS EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL I.G.B.J.							
GENERO		TIPO CITOLOGICO					Total
		Clase I	Clase II	clase III	Clase IV	Clase V	
	FEMENINO	1,90%	36,80%	7,10%	0,60%	23,90%	70,30 %
	MASCULINO	2,60%	14,80%	0,00%	1.3%	11,00%	29,70 %
	TOTAL	4,50%	51,60%	7,10%	1,90%	34,80%	100,0 0%

En este estudio se destaca que el género femenino presenta mayor frecuencia en ambos resultados y que la clasificación PAP clase V ocupa un porcentaje importante.

GRAFICO N° 2

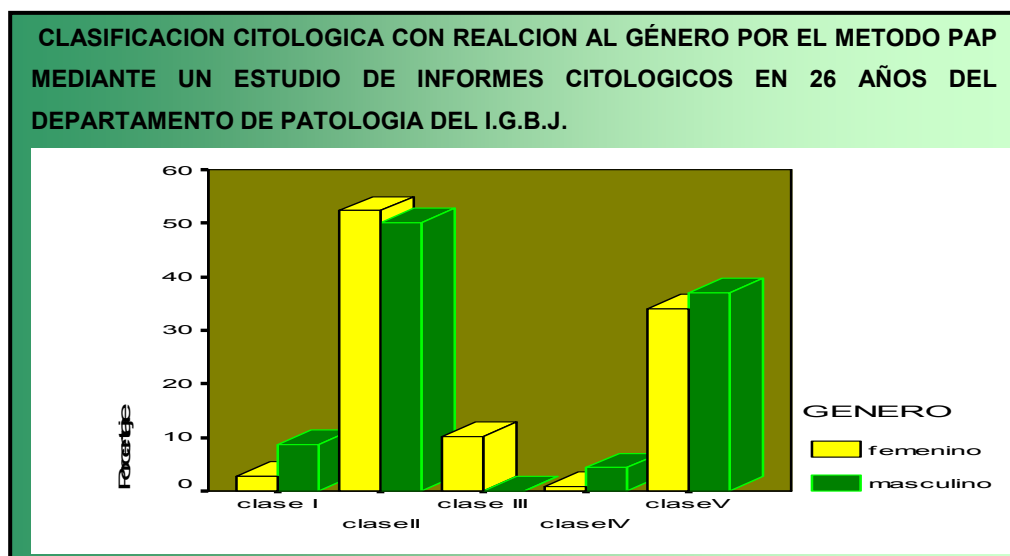


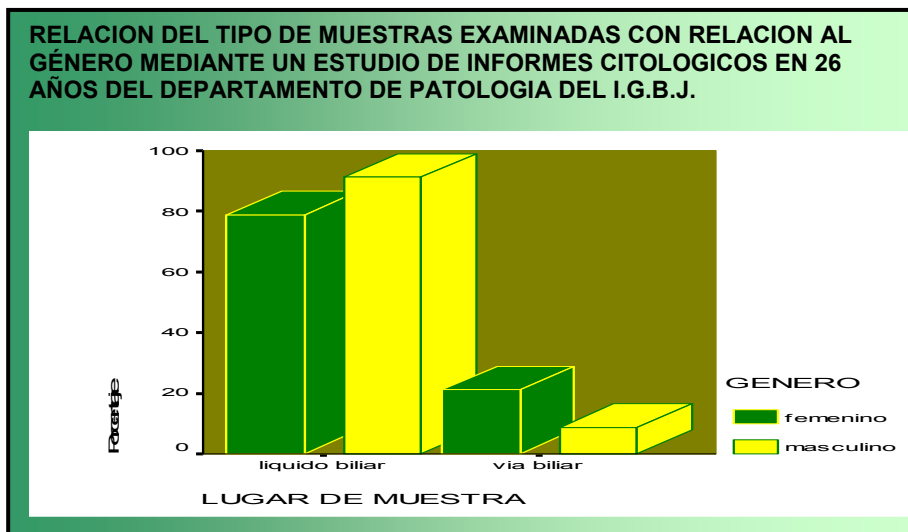
TABLA 3.-

TIPO DE MUESTRAS EXAMINADAS CON RELACION AL GÉNERO MEDIANTE UN ESTUDIO DE INFORMES CITOLÓGICOS EN 26 AÑOS DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA DEL I.G.B.J.

Pacientes		TIPO DE MUESTRA		Total
		Líquido biliar	Cepillado de vía biliar	
Genero	Femenino	55,48	14,83	70,32%
	masculino	27,09	2,58	29,67%
Total		82,52%	17,41%	100%

En el presente estudio se observa que en ambos resultados el genero femenino es el que presenta mayores resultados.

GRAFICO N° 3



En el grafico se observa que el tipo de muestra que se trabajo en el Departamento de Patología con mayor frecuencia es el líquido biliar y pertenecían al género femenino.

TABLA N° 4.-

RESULTADOS DE PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR CON RELACION A LA EDAD Y GENERO MEDIANTE UN ESTUDIO DE INFORMES CITOLOGICOS EN 26 AÑOS REALIZADO EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL I.G.B.J.

Pacientes con Cáncer de vesícula biliar		Genero		
		Femenino	Masculino	Total
EDAD	21 - 30	0	1,93	1,93%
	31 - 40	3,22	1,93	5,16%
	41 - 50	15,48	4,51	20%
	51 - 60	20	6,45	26,45%
	61 - 70	18,70	8,38	27,09%
	71 - 80	9,03	5,16	14,19%
	81 - 90	3,87	1,29	5,16%
Total		70,32%	29,67%	100%

Se observa de manera general que predomina el género femenino en todos los casos de pacientes con cáncer de vesícula biliar y la edad mas frecuente esta comprendida entre los 51 a 70 años de manera general.

GRAFICO N°4

RESULTADOS DE PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR CON RELACION A LA EDAD Y GENERO MEDIANTE UN ESTUDIO DE INFORMES CITOLOGICOS EN 26 AÑOS REALIZADO EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL I.G.B.J.

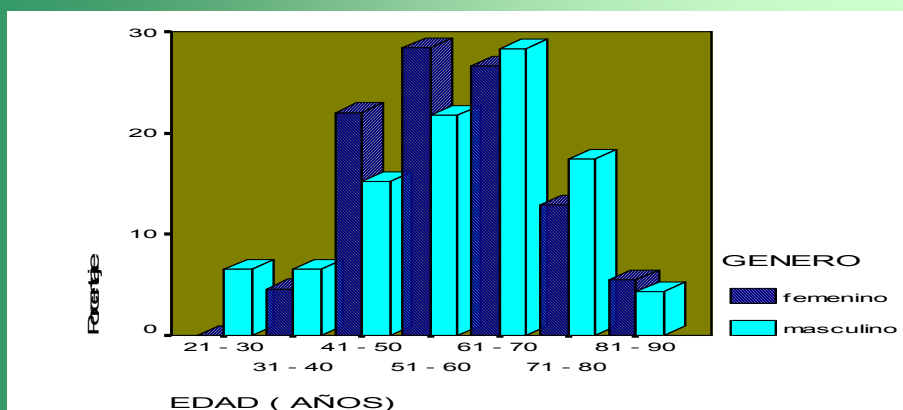


TABLA Nº 5.-

RESULTADOS DE PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR CON RELACION A LA EDAD MEDIANTE UN ESTUDIO DE INFORMES CITOLOGICOS EN 26 AÑOS REALIZADO EN EL DEPARTAMENTO DE PATLOGIA DEL I.G.B.J.

PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR		FRECUENCIA	PORCENTAJE
EDAD	21 - 30	3	1,9%
	31 - 40	8	5,1%
	41 - 50	31	20%
	51 - 60	41	26,4%
	61 - 70	42	27%
	71 - 80	22	14,1%
	81 - 90	8	5,1%
	Total	155	100%

Se muestra en el estudio realizado que predominan las muestras de pacientes con cáncer de vesícula biliar comprendidos entre 61 -70 años en un.

GRAFICO Nº 5

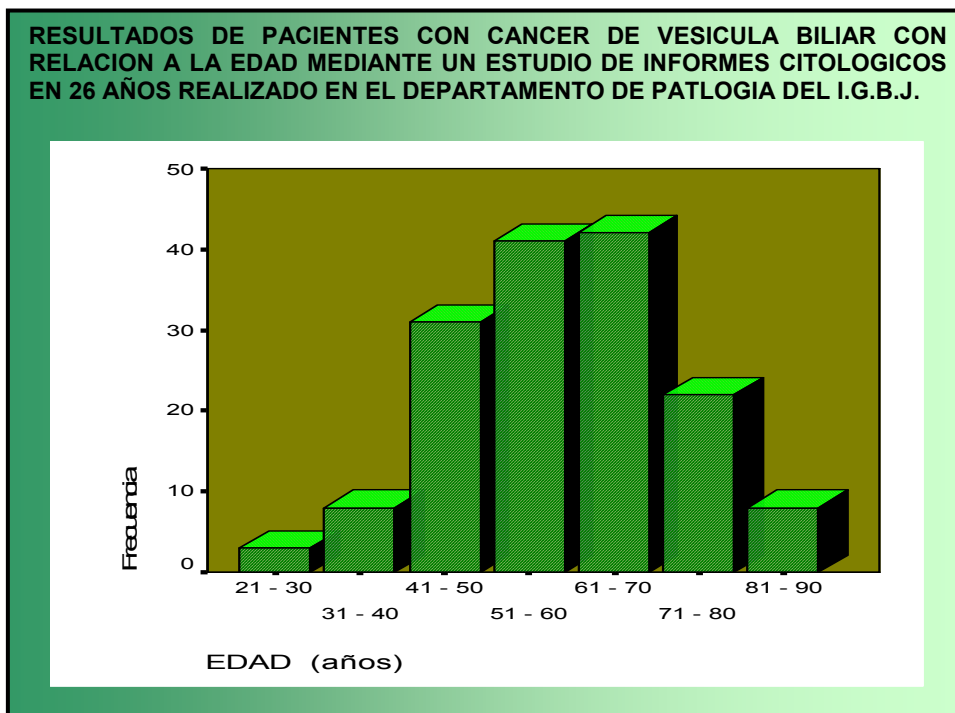


TABLA Nº 6

RESULTADOS DE TIPO DE MUESTRA EN PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR CON RELACION A LA EDAD MEDIANTE UN ESTUDIO DE INFORMES CITOLOGICOS EN 26 AÑOS REALIZADO EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL I.G.B.J.

Pacientes		TIPO DE MUESTRA		
		Líquido biliar	Cepillado de vía biliar	Total
Edad	21 – 30	1,29	0,64	1,93%
	31 – 40	5,16	0	5,16%
	41 – 50	16,12	3,87	20%
	51 – 60	21,29	5,16	26,45%
	61 – 70	23,22	3,87	27,09%
	71 – 80	10,96	3,22	14,19%
	81 – 90	4,51	0,64	5,16%
Total		82,58%	17,41%	100%

Se observa que en gran parte de los informes citológicos positivos para cáncer de vesícula biliar correspondían a líquido biliar.

GRAFICO Nº 6

RESULTADOS DE TIPO DE MUESTRA EN PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR CON RELACION A LA EDAD MEDIANTE UN ESTUDIO DE INFORMES CITOLOGICOS EN 26 AÑOS REALIZADO EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL I.G.B.J.

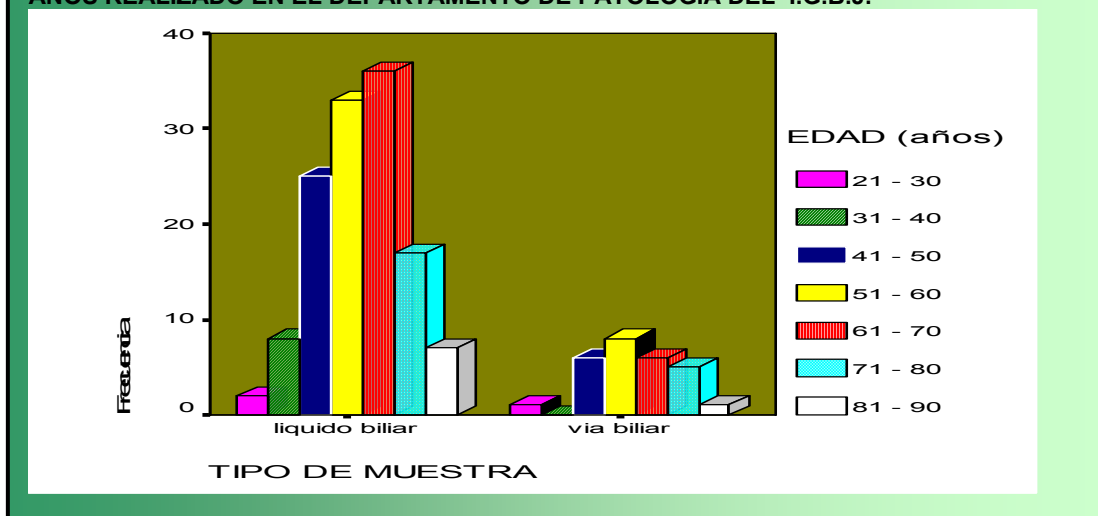


Tabla N° 7

RESULTADOS DE LA CLACIFICACION CITOLOGICA EN PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR CON RELACION A LA EDAD MEDIANTE UN ESTUDIO DE INFORMES CITOLOGICOS EN 26 AÑOS REALIZADO EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL I.G.B.J.							
EDAD	CLASIFICACION DE PAPANICOLAOU						
		clase I	Clase II	clase III	Clase IV	Clase V	Total
21 - 30		0	0	0	0	1,93	1,93%
31 - 40		0	2,58	1,29	0	1,29	5,16%
41 - 50		1,29	14,19	1,29	0	3,22	20%
51 - 60		1,93	12,9	0,64	0	10,96	26,4%5
61 - 70		1,29	12,25	3,22	1,93	8,38	27,09%
71 - 80		0	7,09	0,64	0	6,45	14,19%
81 - 90		0	2,58	0	0	2,58	5,16%
Total		4,51%	51,61%	7,09%	1,93%	34,83%	100%

Se observa que las muestras analizadas presentaron en su mayoría una clasificación PAP de clase II en pacientes comprendidos que representa el mayor porcentaje, pero es de relevancia que se presentaron una clasificación PAP clase V en un porcentaje importante en el total de muestras.

GRAFICO N° 7

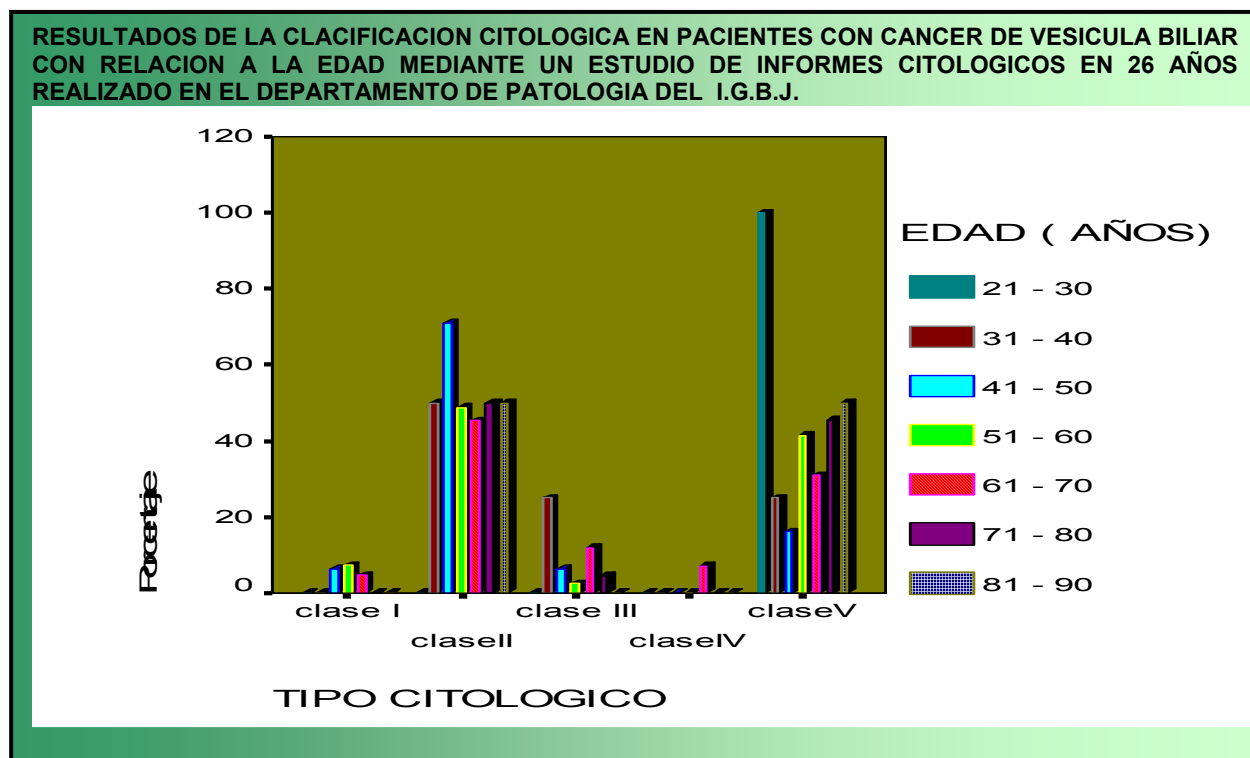


Tabla N° 8

PANORAMA GENERAL DE EL ESTUDIO DE NFORMES CITOLOGICOS DE PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR RECEPCIONADOS EN 26 AÑOS EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL I.G.B.J.							
	Años	CLASIFICACIÓN DE PAPANICOLAOU					
		Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V	Total
Edad	21 - 30	0	0	0	0	1,94	1,94%
	31 - 40	0	2,58	1,29	0	1,29	5,16%
	41 - 50	1,29	14,19	1,29	0	3,23	20%
	51 - 60	1,94	12,9	0,65	0	10,97	26,45%
	61 - 70	1,29	12,26	3,23	1,94	8,39	27,1%
	71 - 80	0	7,1	0,65	0	6,45	14,19%
	81 - 90	0	2,58	0	0	2,58	5,16%
Total		4,52%	51,61%	7,1%	1,94%	34,84%	100%
Género	Femenino	1,94	36,77	7,1	0,65	23,87	70,32%
	Masculino	2,58	14,84	0	1,29	10,97	29,68%
Total		4,52%	51,61%	7,1%	1,94%	34,84%	100%

En esta tabla se representa el resumen general de informes citológicos de pacientes diagnosticados con cáncer de vesícula biliar que recibieron los servicios del Departamento de Patología del Hospital Gastroenterológico Boliviano Japonés.

Se observa en esta tabla que las muestras de pacientes diagnosticados con cáncer de vesícula biliar presentaron una clasificación PAP de clase II en un 51,61%. En esta tabla se generaliza los resultados obtenidos en este estudio se observa que hay una predominancia del género femenino del 70,32% de pacientes, también que un 34,83 % de pacientes presentaron una clasificación PAP de clase V y se determina que hay una predominancia de edad de 61 a 70 años en un 27,1% de pacientes diagnosticados con cáncer de vesícula biliar que recibieron los servicios del Departamento de Patología del Hospital Gastroenterológico Boliviano Japonés

XII. DISCUSION.-

En el presente estudio se determinó la frecuencia de factores determinantes en el cáncer de vesícula biliar que es una enfermedad frecuente en nuestro medio en la actualidad ya que estudios anteriores por el Dr. Jaime Ríos Dalenz indican que el cáncer de vesícula biliar ocupa el tercer lugar entre los diez cánceres más frecuentes en la ciudad de La Paz, por lo que la enfermedad en sí es devastadora es importante evitar que se desarrolle. Un estudio realizado en el departamento de Patología del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés sobre pacientes que asistieron a esta unidad diagnosticados con Cáncer de vesícula biliar revela la realidad de nuestra sociedad.

En este entendido se realizó un estudio observacional, descriptivo tomando en cuenta los resultados de los registros del laboratorio de patología comprendidos en los años 1979 al 2006 con el fin de que los resultados del estudio tengan significación estadística.

Se encontró que en los pacientes diagnosticados con cáncer de vesícula que asistieron al departamento de patología del IGBJ e su mayoría correspondían al género femenino (70,32%) este estudio concuerda con anteriores investigaciones realizadas en el Hospital Obrero No 2 de la C.N.S., el Hospital Clínico Viedna, el Hospital Gastroenterológico Boliviano Japonés de Cochabamba y el Hospital Japonés de Santa Cruz. Que en nuestra opinión son una muestra muy representativa de esta patología que en sus datos nos muestran el género femenino (64%) y masculino (36%) en el año 2003. También apoyamos al estudio realizado en la ciudad de La Paz por el Dr. Jaime Ríos Dalenz 1988 a 1990 donde manifiesta que el cáncer de vesícula y vía biliar predomina en el sexo femenino^x

Se realizó un estudio de los diez cánceres más frecuentes en la ciudad de La Paz en la que el Cáncer de vesícula biliar ocupa el **3º lugar** con un **11.6%** También se evidenció que el intervalo de edad más afectado en este estudio está comprendido entre los 61 a 70 años de edad (27,1%) pero también se pudo ver que los intervalos de edad 51 a 60 años y 41 a 50 años también presentan resultados significativos (26,45% y 20% de los casos respectivamente) esto nos indica que la patología se presenta en la edad productiva tanto del hombre como de la mujer.

^x El Registro de Cáncer de La Paz e Incidencias de neoplasias en nuestro medio Dr. Jaime Ríos Dalenz

Es necesario mencionar que se tomaron referencias de otros países como Chile en el que se realizó un estudio de Cáncer de vesícula biliar en el que también se evidencia la frecuencia en el género Femenino.^{XI}

Se realizó un estudio en Cuba en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico. "Celia Sánchez Manduley" de Manzanillo en el periodo 1998-2002, donde encontraron que el cáncer vesicular ocupó el tercer lugar entre las neoplasias malignas del tubo digestivo, el sexo femenino fue el más afectado, en el grupo de edad de 70 a 79 años^{XII}

El cáncer de vesícula biliar no es común entre las razas blancas y negras en los Estados Unidos el índice de incidencia es aproximadamente 1 por 100.000 en hombres y 2 por 100.000 en mujeres aproximadamente el 0,3% de todos los cánceres en hombres y 0,7% en mujeres.

El carcinoma de vesícula biliar y sus lesiones precursoras presentan una mayor incidencia en los países de América Latina. La incidencia no sólo varía en diferentes partes del mundo sino también en distintos grupos étnicos dentro de un mismo país. En los Estados Unidos, por ejemplo, es mucho más común entre los nativos americanos que en razas blanca y negra. En Latinoamérica, especialmente en Chile, México y Bolivia, han sido detectadas las más altas incidencias. Así en Estados Unidos entre los años 1982 y 1991 el índice ajustado a la edad para cáncer invasor fue de 0.72 por 100.000 hombres y 1.36 por 100.000 mujeres. En México en cambio es de 8.5 por cada 100.000 mujeres.^{XIII}

El hecho de padecer de cáncer de vesícula biliar por algún miembro de la familia tiene consecuencias en el estatus psicológico y económico de la familia ya que se trata de una enfermedad de mal pronóstico.

^{XI} Rev. Chilena de Cirugía. Vol. 54 - N° 5, Octubre 2002; págs. 464-473

^{XII} Dra. Carmen Elena Ferrer Magadan Departamento de Anatomía Patológica.
Hospital Provincial Clínico Quirúrgico. "Celia Sánchez Manduley"
Manzanillo. Granma. Cuba

^{XIII} Dr. Felipe Salvador Palazzo San Miguel de Tucumán, octubre de 2004 Hospital "Ángel Cruz Padilla" y de CAIPO

El principal objetivo de este estudio era el determinar la presencia de células neoplásicas en líquido biliar y cepillados de vía biliar en pacientes con sospecha de cáncer de vesícula y vía biliar se uso la clasificación PAP y en los resultados se evidencia que de los exámenes citológicos realizados en liquido biliar y cepillado de vías biliares en un 51,61% eran de **clase II de PAP** (proceso inflamatorio inespecífico, crónico o agudo), pero también la **clase V de PAP** (adenocarcinoma metastásico) presenta resultado significativos en un 34,84% por lo que se concluye que el examen citológico es de alta relevancia en este tipo de patología.

Apoyando este dato a un estudio citológico con metástasis peritoneal realizado en el Instituto de gastroenterología Boliviano Japonés que presenta datos de un 74% en adenocarcinomas entre los años 1980 al 2000.

El porcentaje de metástasis peritoneal de origen vesicular y vía biliar es 34.84% como se puede ver en la tabla N° 7 y se identifica que un 25,16% es de origen vesicular (ver Grafico N° 3) y en un 9.67% de origen en la vía biliar.

XIII. CONCLUSIONES

En este estudio se tomaron en cuenta también todas los informes citológicos que ingresaron en 26 años al departamento de patología del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés con sospecha de cáncer de vesícula biliar que fueron un total de 226 muestras con sospecha de cáncer de vesícula biliar de las cuales 155 fueron confirmadas con el diagnostico de cáncer de vesícula biliar.

Se realizaron 226 exámenes citológicos de vesícula y vía biliar de los cuales 155 se reportaron con cáncer de vesícula biliar en 26 años en el Departamento de Patología del Instituto Gastroenterológico Boliviano Japonés. En un total de 109 muestras pertenecientes al género femenino y 46 correspondientes al género masculino, comprendidos en edades de 21 a 90 años.

El 34.84% de la población presentó una clasificación PAP de **clase V** (adenocarcinoma metastático) representando en un 10.96% las edades comprendidas entre 51-60 años y se identifico que presentaron este cáncer el 23,87% de la población femenina y 10,97% para el genero masculino.

Con estos datos concluimos que en el estudio citológico realizado en pacientes con Cáncer de Vesícula Biliar que asistieron al Instituto de Gastroenterología Boliviano

Japonés específicamente al Departamento de Patología en 26 años, se evidencia la existencia de células precancerosas en líquido biliar y cepillado de vías biliares . Se determinó que el género más afectado por la patología del cáncer de vesícula biliar de acuerdo a los resultados en un 70,32% en los 26 años es el femenino.

El intervalo de edad de mayor afectación fue de 61-70 años con un porcentaje de 27,1% siguiéndole intervalos de edad 51 a 60 años y 41 a 50 años también presentan datos altos 26,45% y 20% respectivamente .

Se observa que los intervalos de 81 – 90 años presentan un porcentaje bajo 5,16% esto es debido a que en nuestra sociedad el promedio de vida es de 70 años.

De esta manera determinamos que si existen células neoplásicas en líquidos y vías biliares en el Cáncer de vesícula biliar y que es de relevancia la determinación citológica para el pronóstico y diseminación del cáncer.

La asociación más conocida es aquella que presenta el cáncer de la vesícula biliar con la presencia de coledocistitis. En diferentes series nacionales esta asociación varía entre 75 -85%. Si se analizan series de pacientes sometidos a colecistectomía delectiva por coledocistitis, se encuentra un cáncer de vesícula en el 2-3% de las piezas resecadas. En pacientes portadores de coledocistitis la frecuencia de cáncer vesicular aumenta con la edad, alcanzando su máxima frecuencia entre la séptima y octava décadas de la vida.

También resaltamos que en este estudio el 1.94 % de la población presentó una clasificación PAP de **clase IV** (probablemente adenocarcinoma metastásico), representando en un 1.94% las edades comprendidas entre 61-70 años y se identificó que presentaron este cáncer el 0,65% de la población femenina y 1,29% para el género masculino.

El 7.1% de la población presentó una clasificación PAP de **clase III** (sospechoso de malignidad inflamación aguda), representando en un 3,23% las edades comprendidas entre 61-70 años, se identificó que presentaron este cáncer el 7,1% de la población femenina y 0% para el género masculino.

El 51.61% de la población presentó una clasificación PAP de **clase II** (proceso inflamatorio inespecífico, agudo), representando en un 14,19% las edades

comprendidas entre 41-50 años, se identifico que presentaron este cáncer el 36,7% de la población femenina y 14,84% para el genero masculino.

El 4.52% de la población total presentó una clasificación PAP de clase I (Leve proceso inflamatorio crónico inespecífico).

Todo este estudio realizado nos demuestra que es de relevancia el examen citológico para poder evaluar el grado del cáncer en este caso de vesícula biliar y vía biliar, como se pudo evidenciar en este estudio la citología de líquido biliar y el cepillado de vía biliar demuestra un alto valor diagnostico ya que se evidencia las células neoplásicas en estos relacionado con el cáncer de vesícula y vía biliar.

Con este estudio concluimos que el método de Papanicolaou usado en los extendidos citológicos de líquido biliar y vía biliar para el estudio de células cancerosas y precancerosas es un método efectivo para estudiar a detalle el grado de cáncer de vesícula biliar.

XIV. BIBLIOGRAFIA

- ✚ ADENOCARCINOMA DE VESÍCULA BILIAR ESTADIO TUMORAL, FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS Y SUPERVIVENCIA. Joan de la Cruz LA Hidalgo, J. Feliu, Carme Armella, R. Muñiz, Xavier Suñol. Cirugía Española Marzo 2005.
- ✚ ARTICULO CIENTIFICO Dr. Felipe Salvador Palazzo. San Miguel de Tucumán, octubre de 2004 Hospital "Ángel Cruz Padilla" y de CAIPO
- ✚ ARTICULO CIENTIFICO Dra. Carmen Elena Ferrer Magadan Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico. "Celia Sánchez Manduley" Manzanillo. Departamento de Anatomía Patológica, Mayo 2006Granma, Cuba.
- ✚ ARTICULO CIENTIFICO Khan ZR, Neugut AI, Absan H, Chabot JA. Risk Factors for Biliary Tract Cancers. Am J Gastroenterol October 1999.
- ✚ ARTICULO CIENTIFICO "La Citología de los Derrames en Cavidades Naturales del Cuerpo un Método de Oro en el Diagnostico de las Enfermedades Neoplásicas y no Neoplásicas y otras" Dr. Carlos Mark Trujillo Morales, Dr. Carlos C. Trujillo M., Dra. Ruth Morales L. 1979-2004.
- ✚ ARTICULO CIENTIFICO "El Registro de Cáncer de La Paz e Incidencias de neoplasias en nuestro medio Dr. Jaime Ríos Dalenz.Pelayo Correa y Williams Haenzel Departamento de Patología de La Paz Int. J. Cáncer 28, 307-314 año 23 de Abril 1981.
- ✚ Patología Estructural y Funcional de Robbins, Cotran, Kumar y Collins, Sexta Edición 1999.
- ✚ MANUAL de Medicina Interna de Masson 2 Edición 2003

- ✚ MANUAL de Medicina Interna de Farreras 2 Edición 2000.
- ✚ REVISTA MEDICA DE CHILE Dr. Xavier de Arexabala Urquiza, Drs. Aliro Venturelli I, Sebastián Soto G, Juan Díaz B, Javier González S, Ivonne Zamorano V, Carlos Kuschel H, Pág.277-278 octubre 2004.
- ✚ REVISTA MEDICA DE CHILE de Cirugía. Volumen 54 - Nº 5, págs. 464-473 Octubre 2002.
- ✚ REVISTA ONCOLOGIA CLINICA Vol. VIII Nº 1, de Arroyo G, F; Getics. Junio 2005.
- ✚ TUMORS OF THE GALLBLADDER AND EXTRAHEPATIC BILE DUCTS Dr Jorge Albores Saavedra M.D 2º Edición 1990.
- ✚ www.INSTITUTO DEL CANCER .com.