

LESIONES PREMALIGNAS DE LA VESICULA BILIAR

S. DE SMITH, G. BERMUDEZ

Al estudiar 80 vesículas obtenidas por colecistectomías consecutivas con diagnóstico de colelitiasis y colecistitis se encontró que los datos clínicos y los hallazgos operatorios no permiten el diagnóstico diferencial entre proceso inflamatorio y/o displasia y carcinoma. El patólogo debe tener estas lesiones en mente y buscarlas con mayor diligencia en las vesículas pequeñas, gruesas y de mucosa despulida. La incidencia de la displasia leve fue de 49%, la moderada de 20%, la severa de 5% y la de carcinoma de 5%.

La diferencia de 17 años en la edad promedio de la displasia leve y del carcinoma sugiere un proceso de evolución lenta.

Ante el pronóstico tan sombrío del carcinoma infiltrante de vesícula biliar se hace imperativa la búsqueda de métodos que

permitan al patólogo el diagnóstico citológico de las lesiones precursoras para que el paciente pueda ser tratado en estados curables de la enfermedad.

INTRODUCCION

El carcinoma de la vesícula biliar casi siempre se acompaña de litiasis (1). De esta forma la enfermedad benigna enmascara la sintomatología de la neoplasia y cuando los pacientes son intervenidos el tumor se encuentra en un estado avanzado con el consiguiente pronóstico sombrío (2).

El carcinoma de la vesícula biliar no es raro en nuestro medio; en una revisión efectuada en un hospital general, se encontraron 55 casos en un periodo de 15 años (3). En los Estados Unidos se ha visto que es un cáncer muy frecuente en grupos de ancestro indígena o español (4, 5) y en México se dice que es la cuarta en incidencia entre las neoplasias de mujeres adultas (6). En varios órganos la displasia se considera un proceso de naturaleza continua con la neoplasia epitelial; en el caso de la vesícula se ha escrito muy poco sobre los cambios premalignos (7) que podrían ser

Dra. Suzanne de Smith: Especialista Asociada de Patología, Hospital Militar Central, Bogotá; Dr. Gonzalo Bermúdez Valencia: Residente III de Patología, Hospital Militar Central, Bogotá.

Solicitud de separatas a la Dra. de Smith.

los precursores del carcinoma *kp'ukwe* infiltrante (8, 9) y factibles de un diagnóstico precoz (2).

MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un trabajo prospectivo en el Hospital Militar Central de Bogotá, procesándose los especímenes obtenidos en 80 colecistectomías consecutivas con diagnóstico preoperatorio de colecistitis crónica-colelitiasis. El periodo de trabajo fue de nueve meses, de julio de 1980 a marzo de 1981. Después de la fijación de la vesícula, se procesaron 3 cortes para estudio histológico de cada una de las regiones anatómicas del órgano (fondo, cuerpo y cuello) y uno del ganglio cístico cuando éste era identificable.

En cada región se estudiaron por separado las tres capas histológicas (serosa, muscular y mucosa) y se calificaron con cruces de acuerdo con la intensidad, las características siguientes: inflamación aguda y abscesos, inflamación crónica, granulomas, formación de folículos linfoides, atrapamiento de bilis y fibrosis. En la serosa se determinó el estado de los nervios y vasos; tanto en esta capa como en la muscular se buscaron las criptas de Rokitansky y la hipertrofia muscular. La capa histológica objeto del examen más cuidadoso fue la mucosa; en ésta se buscó la presencia de hiperplasia, definida como un cambio de la arquitectura consistente en crecimiento tanto del epitelio como del corion. La hiperplasia es papilar cuando hay formación de papilas que se levantan hacia la luz; al anastomosarse las papilas entre sí producen un aspecto esponjoso denominado hiperplasia esponjosa (10). La hiperplasia se definió como mixta al presentar ambos componentes. En la mucosa se determinó la presencia de úlceras, colesterosis y en el epitelio se buscaron células calciformes, atrofia y displasia. Se consideró como displasia leve (Figura 1) al cambio del epitelio superficial o del invaginado consistente en seudoes-



Figura 1. La flecha indica el límite entre el epitelio normal de una glándula y la displasia leve (hacinamiento y aumento de la altura celular). HE (400x).

tratificación con hacinamiento nuclear, células más altas de lo usual y presencia de ocasionales mitosis. Cuando se encontraba, además, pérdida de la arquitectura y desorganización del epitelio así como atipia nuclear se clasificó como displasia moderada o severa de acuerdo con la magnitud del cambio (Figuras 2 y 3). El carcinoma *in situ* (Figura 4) se caracterizó por un epitelio pseudoestratificado con células columnares o poligonales con núcleos vesiculares o hiper cromáticos con o sin nucléolo prominente. Es de anotar que la diferenciación entre displasia severa y carcinoma *in situ* no siempre es fácil y a menudo puede estar basada en una decisión subjetiva al igual que la determinación del grado de displasia.

En forma independiente del estudio histológico se revisaron los datos clínicos de



Figura 2. El epitelio de las glándulas es de características normales. El epitelio superficial ha sufrido cambios de displasia moderada (desorganización del epitelio). HE (400 x).

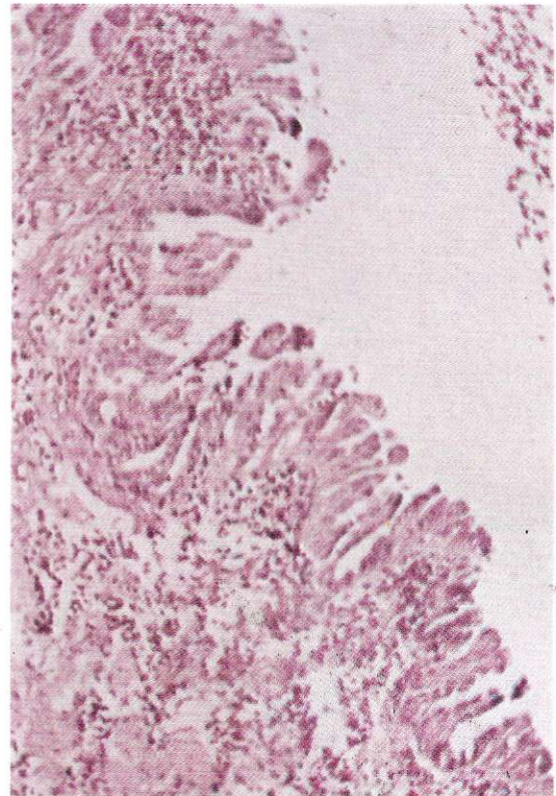


Figura 3. El marcado desorden y atipismo del epitelio superficial corresponde a una displasia severa. HE (100 x).

los pacientes. Se correlacionaron las características clínicas y morfológicas con los cambios malignos y premalignos para buscar su importancia en el diagnóstico precoz del carcinoma de vesícula biliar.

RESULTADOS

Las 80 vesículas de la serie fueron agrupadas de acuerdo con las características histológicas de la mucosa así:

1) Carcinoma (5%) correspondiendo a tres casos infiltrantes y uno *in situ*.

2) Displasia, que de acuerdo con la severidad se subdividió en leve, 39 casos (49%); moderada, 16 casos (20%); y severa, cuatro casos (5%).

3) Negativos, en los cuales el cuadro histológico se limitó a cambios inflama-

torios de la pared sin presencia de atipismos de la mucosa, 17 casos (21%).

La serie estaba compuesta por 64 mujeres y 16 hombres, siendo así la relación entre los dos sexos de 4:1. Esta incidencia no se modificó en los diversos grupos histológicos. La edad de los pacientes varió entre 18 y 78 años. El promedio para el grupo de carcinoma fue de 63 años, para la displasia moderada 54 años, para la displasia leve 46 años y en el grupo negativo fue de 44 años (Figura 5).

Las manifestaciones clínicas encontradas fueron las usualmente descritas para colecistitis crónica y tuvieron incidencia esencialmente semejante en los grupos maligno, displásicos y negativos. El dolor, a menudo de tipo cólico, fue referido por el 84% de los pacientes de la serie, la intolerancia a las grasas por el 43%, el vómito

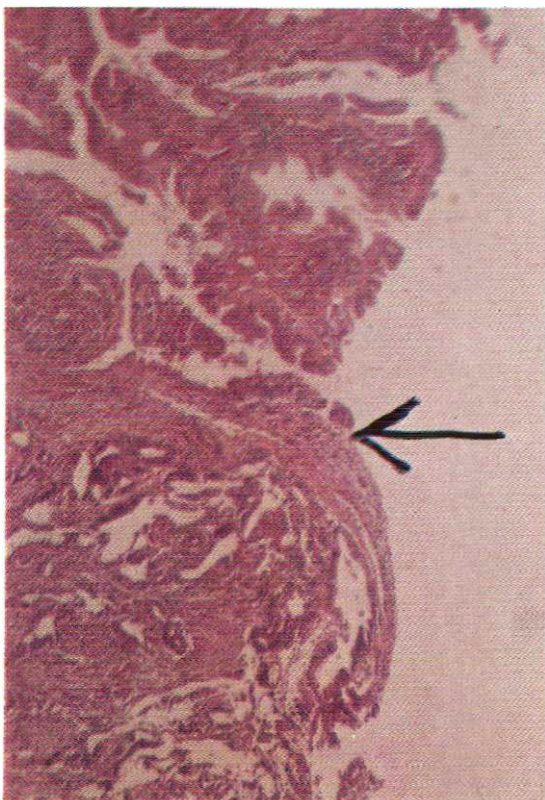


Figura 4. La flecha indica la transición entre el carcinoma in situ (que solamente afecta el epitelio superficial) y el infiltrante (glándulas neoplásicas en el estroma). HE (100 x).

por el 30% y la ictericia por el 18%. La evolución de la sintomatología era sumamente variable, desde pocos días hasta más de 60 años. Otros síntomas menos frecuentes fueron la acolia en dos casos y fiebre en cuatro casos.

Los hallazgos operatorios de la serie consistieron en la presencia de adherencias y evidencias de inflamación crónica en la mitad de los casos de cada grupo histológico.

Las características macroscópicas descritas en patología fueron:

1) Longitud promedio de 7 a 9 cm y diámetro de 3 a 4 cm de las vesículas negativas o con displasia. Las medidas en el grupo de carcinoma fueron: longitud 6,5 cm y diámetro 3 cm.

2) El espesor de la pared tuvo un promedio de 0,2 cm en el grupo negativo y

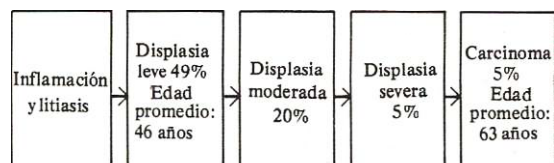


Figura 5. Los pacientes con carcinoma vesicular son 17 años mayores (en promedio) que los pacientes con displasia leve.

de displasia leve; de 0,5 cm en el grupo de displasia moderada y severa; y de 0,7 cm en el grupo de carcinoma.

3) La mucosa se encontró despulida en el 50% de los casos de carcinoma y displasia severa. Este cambio se describió en el 38% de los casos de displasia moderada y la incidencia se redujo al 18% de los casos tanto en el grupo de displasia leve como en el grupo negativo.

4) Se encontró colesterosis macroscópica en el 23% de los casos de displasia leve y en un caso del grupo negativo.

5) En 71 de los 80 casos se encontraron cálculos de tipo mixto en cantidad variable, desde uno hasta más de 25. El diámetro promedio de los cálculos varió así: 1,6 cm en el grupo de carcinomas; 1,4 cm en el grupo de displasia moderada; 0,8 cm en el grupo de displasia leve y 0,7 cm en el grupo negativo.

Entre los cambios histológicos observados se anota:

1) En la serosa: fibrosis, engrosamiento de los vasos e inflamación crónica con presencia de formación de folículos linfoides con incidencia y severidad semejantes en todos los grupos histológicos. La proliferación de filetes nerviosos fue menos marcada en los grupos de displasia leve y negativos que en los demás. La inflamación aguda acompañada de abscesos se observó en el 18% de la serie en general y en el 75% del grupo de displasia severa, 40% en los casos de displasia moderada y leve y en el 29% del grupo negativo.

2) En la capa muscular encontramos que la hipertrofia de ésta fue más severa en

los casos de carcinoma y displasia severa y moderada que en los otros grupos histológicos al igual que la inflamación crónica y aguda, a menudo acompañada de abscesos. La presencia de folículos linfoides fue esencialmente similar en todos los grupos histológicos; las criptas de Rokitansky se encontraron en la muscular en el 100% de los casos de displasia severa, en el 80% de los casos de displasia moderada y leve y sólo en el 41% de los casos negativos.

3) En la mucosa la inflamación crónica toma la misma severidad en los diversos grupos histológicos y se acompañó de folículos linfoides en el 26% de los casos de la serie en general y en el 44% de los casos de displasia moderada. La inflamación aguda, ocasionalmente con abscesos, se encontró en el 34% de la serie en general, en el 75% de los casos de displasia severa y en el 50% de displasia moderada. La mucosa mostró ulceraciones en el 32% de los casos de la serie en general y en el 75% de los casos con displasia severa. La colesistolosis se describió en el 37% de la serie en general y en el 49% de los casos de displasia leve. La hiperplasia de la mucosa fue un cambio muy frecuente, presente en el 90% de los casos de la serie; en 15 fue papilar, en uno fue esponjosa y en todos los demás casos los componentes papilar y esponjoso se encontraron alternando (hiperplasia mixta). La mucosa mostró zonas de epitelio atrófico en el 28% de la serie en general y en el 50% de los casos de displasia severa. Las células caliciformes se describieron en el 35% de la serie total y en el 44% de los casos de displasia moderada y leve.

4) Los ganglios linfáticos mostraron histiocitosis sinusoidal en grado variable, a menudo con presencia de pigmento intracitoplasmático y en oportunidades hiperplasia de centros germinales.

DISCUSION

El carcinoma de vesícula biliar no es una entidad rara en nuestro medio; en esta serie de 80 colecistectomías por enfer-

medad inflamatoria encontramos tres casos infiltrantes y uno *in situ*.

Los parámetros histológicos de normalidad en vesícula no están bien definidos, tal vez en parte por los severos cambios de lisis que dificultan el estudio post-mortem. Entre las características histológicas de significado discutible están las criptas de Rokitansky y la hiperplasia de la mucosa; según algunos autores son componentes normales de la arquitectura y según otros reflejan un estado patológico (10,11).

Se ha sugerido (1,7) que la colecistitis y la colelitiasis inician cambios premalignos en la mucosa, que en un número reducido de casos puede evolucionar a carcinoma *in situ* y eventualmente invasor. En este trabajo se comprueba el efecto nocivo de la inflamación al encontrarse que en una serie de 80 casos de colecistitis crónica-colelitiasis, el 74% presenta cambios displásicos en la mucosa y un 5% carcinoma. En varios órganos se acepta que la displasia y el carcinoma forman parte de un proceso dinámico que se corrobora por la transición entre displasia y carcinoma *in situ* y entre éste y el infiltrante. El estudio de estos cambios a nivel glandular es muy complejo pues las diferencias entre displasias y carcinoma *in situ* son de grado y por lo tanto se prestan a interpretaciones subjetivas.

La colesistolosis es una enfermedad que predomina en el sexo femenino (1, 7) y la relación de 4:1 encontrada en esta serie es la usual. Es llamativa la diferencia de 17 años entre el promedio de la edad de los pacientes con displasia leve (46 años) y los de carcinoma (63 años), ilustrándose los periodos largos necesarios para el desarrollo de la neoplasia (Figura 5). La variación en la edad fue el único dato clínico sobresaliente entre los grupos de esta serie (carcinoma, displasia y negativo); la sintomatología fue esencialmente semejante en todos, aumentándose así la importancia del estudio de la pieza quirúrgica. Las vesículas con carcinoma son más pequeñas

y muestran una pared más gruesa llegando a medir 0,7 cm de espesor, en comparación con las negativas que sólo alcanzan 0,2 cm; la mucosa en vez del aspecto aterciopelado normal, adquiere un aspecto irregular y despulido en la mitad de los casos de carcinoma y displasia severa. Los cálculos son de tamaño promedio mayor en los casos de carcinoma teniendo su diámetro el doble (1,6 cm) de lo observado en el grupo negativo. Por lo tanto, el patólogo debe estar alerta ante una vesícula pequeña y gruesa, de mucosa despulida y que contenga cálculos grandes.

En el estudio histológico se observó que las criptas de Rokitansky eran más numerosas, tanto en la serosa como en la muscular, en las displasias severas; así, pues, parece no tratarse de una característica normal de la vesícula sino de un cambio que necesita un tiempo largo para desarrollarse, al igual que la displasia severa. La hipertrofia muscular acompañada de inflamación, es otra característica histológica que explica el aumento del espesor de la pared en displasia severa y carcinoma. La irregularidad macroscópica de la mucosa se debe a la presencia de ulceración e inflamación aguda. La hiperplasia se encontró en el 90% de los casos y no se correlacionó con los atipismos de la mucosa; podría tratarse de un cambio concomitante con la inflamación y ser la causa de sintomatología vesicular (10, 11). La presencia de células caliciformes se podría interpretar como resultado de la agresión crónica, con mayor producción de moco; su presencia tampoco tiene relación con los cambios displásicos.

La displasia es un cambio de la mucosa que precede al carcinoma *in situ* e infiltrante; el patólogo debe familiarizarse con sus variantes, para hacer un diagnóstico precoz, factible de un tratamiento curativo. Una metodología que permite tal diagnóstico es la citología de la bilis (2, 7), que al estudiarse en el preoperatorio le daría indicaciones al cirujano sobre la lesión y la conducta a seguir.

SUMMARY

Eighty consecutive cholecystectomies were studied with clinical diagnoses of cholecystitis and cholelithiasis. It was found that the clinical and surgical features do not allow to make a differential diagnosis between an inflammatory process and/or dysplasia and carcinoma. The pathologist should keep them in mind, and look thoroughly for them especially in small specimens, with a thick wall and rough mucosa.

The incidence of mild dysplasia was 49%; severe dysplasia, 5%; moderated dysplasia, 20%; and carcinoma, 5%. The 17 year mean age difference between mild dysplasia and carcinoma suggests a slow evolution process.

Due to the poor prognosis of the gallbladder infiltrative carcinoma, it is imperative the search for new methods that may allow the pathologist a cytological diagnosis of precursor lesions so that the patient may be treated in a curable stage of the disease.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— CARMO MD et al. Natural history study of gallbladder cancer. *Cancer* 1978; 42: 330.
- 2.— MOOSE AR et al. The continuing challenge of gallbladder cancer. *Am J Surg* 1975; 130: 57-61.
- 3.— REYES R et al. Carcinoma primario de vesícula biliar. *Hospital Medica* 1980; 1-32.
- 4.— NORRIS D et al. Gallbladder cancer among american indians in tricultural New Mexico. *Cancer* 1978; 42: 2472.
- 5.— RUDOLPH R et al. Carcinoma of the gallbladder in an 11 year old navajo girl. *J Pediatr* 1972; 7: 66.
- 6.— ALBORES-SAAVEDRA J et al. Algunas consideraciones sobre 9412 autopsias realizadas en el Hospital General de México. *Gac Med Mex* 1971; 102: 4-14.
- 7.— ALBORES-SAAVEDRA J et al. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. *Cancer* 1980; 45:919.
- 8.— BURNEY B et al. Poliposis coli with adenocarcinoma associated with carcinoma *in situ* of the gallbladder. *Am J Surg* 1976; 132:100-102.
- 9.— BOON ME et al. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Cancer* 1981; 48: 768-773.
- 10.— ELFEENG G et al. Clinical significance of primary hyperplasia of gallbladder mucosa. *Am J Surg* 1967; 165:61.
- 11.— JUTIAS A. Hyperplasia cholecystoses. *Am J Roent* 1960; 83: 795.