

Original

Prevalencia y secuencia metaplasia-displasia-carcinoma de vesícula biliar. Estudio retrospectivo unicéntrico

Helmut Alfredo Segovia Lohse* y Osmar Manuel Cuenca Torres

II Cátedra de Clínica Quirúrgica, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2012

Aceptado el 1 de octubre de 2012

On-line el 23 de mayo de 2013

Palabras clave:

Neoplasias de la vesícula biliar

Metaplasia

Displasia

Carcinoma

RESUMEN

Introducción: Se reporta la prevalencia y la edad de metaplasia, displasia y carcinoma de vesícula biliar y se trata de establecer una secuencia de progresión de las mismas, ya que diversos estudios la sugieren como vía de la carcinogénesis.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal con componente analítico, de 1.514 pacientes con colelitiasis en quienes se realizaron colecistectomías, en un periodo de 4 años.

Resultados: El 72% de los pacientes fueron mujeres, con un promedio general de edad de 46 años. La prevalencia (y promedio de edad) de metaplasia pilórica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma fue de 22,6 (47), 2,1 (46), 0,2 (54) y 0,6% (63 años), respectivamente. Hubo una asociación significativa entre metaplasia pilórica e intestinal ($p < 0,001$, χ^2), y entre displasia y carcinoma ($p < 0,005$, Yates), no así entre metaplasia y displasia.

Conclusión: Se deben realizar mejores estudios para la correcta interpretación de la patogénesis del cáncer de vesícula biliar.

© 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevalence and sequence of metaplasia-dysplasia-carcinoma of the gallbladder. A single centre retrospective study

ABSTRACT

Introduction: We report the frequency and age of metaplasia, dysplasia and carcinoma of the gallbladder, and seek to establish a sequence of progression of these, since several studies suggest that this is the carcinogenesis pathway.

Material and methods: Descriptive retrospective cross-sectional study over a period of 4 years, with an analytical component of 1,514 patients with cholelithiasis, in whom cholecystectomy were performed.

Results: The mean age of the sample was 46 years and 72% of patients were female. The prevalence (and mean age) of pyloric metaplasia, intestinal metaplasia, dysplasia and carcinoma was 22.6 (47), 2.1 (46), 0.2 (54) and 0.6% (63 years), respectively. There was a significant association between intestinal and pyloric metaplasia ($P < .001$, χ^2) and between dysplasia and carcinoma ($P < .005$, Yates), but not between metaplasia and dysplasia.

Keywords:

Gallbladder neoplasms

Metaplasia

Dysplasia

Carcinoma

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hhaassll@gmail.com (H.A. Segovia Lohse).

0009-739X/\$ - see front matter © 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.10.005>

Conclusion: Improved studies should be conducted for the correct interpretation of the pathogenesis of gallbladder cancer.

© 2012 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de vesícula biliar (CVB) es el más frecuente del árbol biliar a nivel mundial y el quinto del tracto gastrointestinal¹⁻⁴. Un 0,5-2% de los pacientes presentan CVB en la pieza luego de una colecistectomía electiva por coledoclitiasis^{1,3}. El CVB sigue representando una patología maligna de pobre pronóstico, con una supervivencia a los 5 años menor del 5%².

En general se presenta en pacientes con edad avanzada: más del 90% de los pacientes tiene más de 50 años y la incidencia aumenta con la edad, alcanzando su pico máximo entre los 70 y 75 años. Presenta una preferencia por el sexo femenino, con una proporción 3 veces mayor que en el masculino^{1,5}. Además, se presenta con una fuerte variabilidad geográfica: muestra una alta incidencia en Chile, Bolivia, noreste de Europa y Polonia, entre otros países.

La coledoclitiasis sintomática y la inflamación crónica son los síntomas más frecuentemente asociados al CVB, ya citados en la literatura clásica^{5,6}. Debido a los adelantos en la comprensión de esta patología, la unión biliopancreática anómala, la displasia y el adenoma (ambas lesiones epiteliales) se reconocen actualmente como 3 estados premalignos hacia la progresión del CVB⁷.

La metaplasia del epitelio de la vesícula biliar se produce debido a la inflamación crónica del mismo, como la causada por coledoclitiasis⁸. En la vía biliar se observan 2 tipos principales de metaplasia: pilórica (gástrica) e intestinal⁹. La metaplasia pilórica es la más frecuente, y se encuentra en un 50% de las piezas de colecistectomía por coledoclitiasis o coledoclititis crónica

calculosa¹⁰. La incidencia de metaplasia intestinal aumenta con la edad y el tiempo de coledoclitiasis⁹.

Varios autores sugieren que la metaplasia es la conexión como vía carcinogénica entre la coledoclitiasis y la displasia de la vesícula biliar, y de esta al cáncer¹⁰⁻¹⁴. Además, algunos estudios han señalado que el tiempo de progresión de displasia a carcinoma in situ y a carcinoma invasor de vesícula biliar es de 10-15 años¹⁵.

El presente estudio determina la frecuencia de metaplasia, displasia y CVB en pacientes colecistectomizados por coledoclitiasis sintomática y la edad de presentación de estas lesiones, y con esto trata de establecer la existencia de la secuencia de progresión entre las mismas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal con componente analítico, de 1.514 casos consecutivos de pacientes de la II Cátedra de Clínica Quirúrgica del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (FCM-UNA), Paraguay. Fueron incluidos todos los pacientes con patología biliar internados en el servicio desde el 1 de enero de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2008. Como patología biliar fueron incluidos: coledoclitiasis sintomática, coledoclititis crónica, coledoclititis aguda, pancreatitis aguda biliar, coledoclitiasis, síndrome de Mirizzi, ictericia obstructiva, colangitis aguda, CVB, cáncer de vías biliares, fístulas biliodigestivas, estenosis de vías biliares y plastrón vesicular, y se obtuvieron 1.675 fichas. Se descartaron

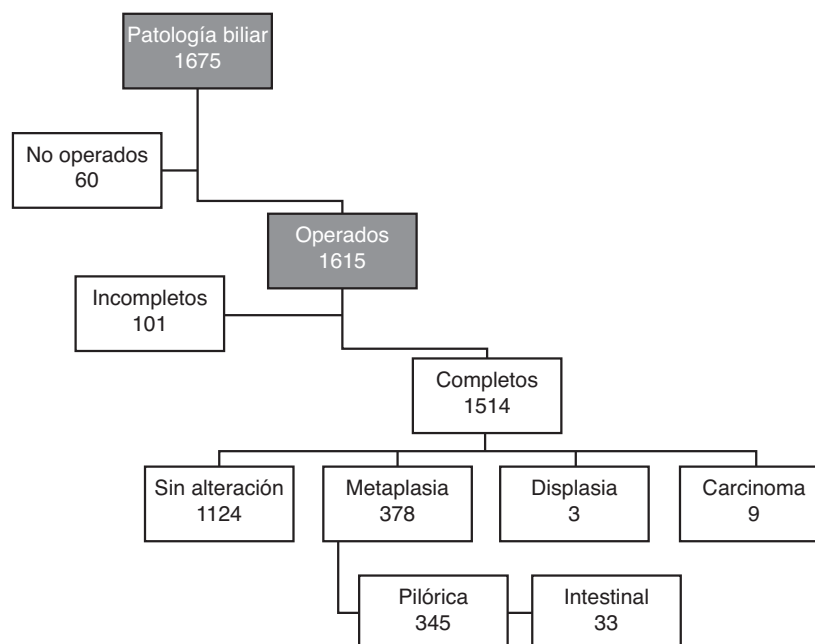


Figura 1 – Diagrama de flujo de la población estudiada.

Tabla 1 – Hallazgos de metaplasia, displasia y carcinoma de vesícula biliar

Alteración epitelial	n	%	Promedio de edad	Desviación estándar
Adenocarcinoma	9	0,6	63,2	12,30
Displasia ^a	3	0,2	53,7	19,14
Metaplasia intestinal	33	2,2	46,4	19,48
Metaplasia pilórica	345	22,8	47,3	15,87
Sin alteración	1.124	74,2	45,0	16,62

^a No fueron incluidos 2 casos de displasia presentes en piezas con adenocarcinoma.

los pacientes que no fueron intervenidos quirúrgicamente y quedaron incluidos solo aquellos en los cuales se realizó colecistectomía (exclusivamente o con otros procedimientos quirúrgicos), totalizando 1.615 fichas. Se buscaron los informes de Anatomía Patológica de las 1.615 fichas en el archivo de la cátedra y en el Instituto de Anatomía Patológica de la FCM-UNA, de los cuales no pudieron ser recuperados 101, quedando como número final de fichas 1.514 (fig. 1).

Se describió la frecuencia absoluta y relativa de las variables cualitativas. La descripción de las variables cuantitativas se realizó utilizando media y desviación estándar, y los datos fueron analizados por las pruebas no paramétricas χ^2 , corrección de Yates y prueba exacta de Fisher, por medio del programa informático Epi InfoTM versión 3.5.1.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos individuales, y se ha garantizado que la exposición de los resultados sea en forma colectiva, o, en caso de que sea individual, manteniendo la privacidad de los mismos.

Resultados

Del total de los 1.514 pacientes evaluados, 1.090 fueron mujeres (71,9%), con una razón varón:mujer de 1:2,5 y un promedio general de edad de $45,6 \pm 16$ años.

La prevalencia de metaplasia pilórica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma fue de 345 (22,8%), 33 (2,2%), 3 (0,2%) y 9 (0,6%, todas mujeres) pacientes, respectivamente. Además, el promedio de edad fue de 47,3, 46,4, 53,7 y 63,2 años, respectivamente (tabla 1). El promedio de edad de los pacientes que no presentaron las citadas alteraciones en el epitelio fue de $45,0 \pm 16$ años. La diferencia de edad entre los pacientes con displasia y carcinoma fue de 10 años.

Al analizar la asociación entre metaplasia pilórica e intestinal se obtuvo una diferencia significativa ($p < 0,001$, χ^2) (tabla 2).

Tabla 2 – Tabla de contingencia de metaplasia pilórica e intestinal

Metaplasia pilórica	Metaplasia intestinal		Total
	Presente	Ausente	
Presente	18	327	345
Ausente	15	1.154	1.169
Total	33	1.481	1.514

$p < 0,001$, chi cuadrado.

Tabla 3 – Tabla de contingencia de metaplasia intestinal y displasia

Metaplasia intestinal	Displasia		Total
	Presente	Ausente	
Presente	1	32	33
Ausente	4	1.477	1.481
Total	5	1.509	1.514

$p = 0,1$, 2 colas, Fisher.

Tabla 4 – Tabla de contingencia de metaplasia pilórica y displasia

Metaplasia pilórica	Displasia		Total
	Presente	Ausente	
Presente	3	342	345
Ausente	2	1.167	1.169
Total	5	1.509	1.514

$p = 0,14$, Yates.

No se encontró asociación significativa entre metaplasia intestinal y displasia ($p = 0,1$, 2 colas, Fisher) (tabla 3) ni entre metaplasia pilórica y displasia ($p = 0,14$, Yates) (tabla 4).

Se encontró una asociación significativa entre displasia y carcinoma (hubo 2 casos de adenocarcinoma con focos de displasia, los cuales fueron agregados al grupo de displasia para realizar el análisis) ($p < 0,005$, Yates) (tabla 5).

Discusión

Llama la atención la cantidad de pacientes que no fueron incluidos en el estudio (101) por no presentar el informe patológico, a pesar de la búsqueda por nombres y apellidos en ambos servicios. Se deberían realizar gestiones para desterrar completamente este conflicto, por la seguridad del paciente y hasta por los conflictos médico-legales que pudiera representar.

La proporción de pacientes de sexo femenino hallada en el presente estudio (71,9%) es semejante a lo citado por Lai y Lau en Hong Kong¹.

La asociación entre colelitiasis y CVB es bien conocida, encontrándose en el 80% de los casos de este^{3,6}. En este estudio, la presencia de colelitiasis (corroborada por ecografía) fue necesaria para la inclusión de los pacientes.

Fueron halladas bajas prevalencias de metaplasia, displasia y carcinoma. Según Albores-Saavedra y Henson, citados por Meirelles-Costa et al., la incidencia de alteraciones histológicas halladas en colecistitis crónica es un reflejo de

Tabla 5 – Tabla de contingencia de displasia y carcinoma

Displasia	Carcinoma		Total
	Presente	Ausente	
Presente	2	3	5
Ausente	7	1.502	1.509
Total	9	1.505	1.514

$p < 0,005$, Yates.

la cantidad de segmentos analizados y la técnica utilizada, reportando una incidencia de displasia y carcinoma in situ de 13,5 y 3,5%, respectivamente³.

La prevalencia de metaplasia intestinal encontrada (22,8%) es semejante a la citada por Yamagiwa y Tomiyama y Yamagiwa en Japón^{13,16}. Fue menor a la hallada en estudios en Brasil (73,8%)¹⁷ y mayor a los de India (15,5%)¹⁸, Estados Unidos (9,8%)¹⁰ y Canadá (10,8%)¹⁹. La prevalencia de metaplasia pilórica fue mucho más baja (2,2%).

La frecuencia de displasia hallada de 0,2% es similar a la del estudio de Dowling y Kelly (0,4%)¹⁹, aunque hay investigaciones que reportan una frecuencia de 13,5% (México, Albores-Saavedra et al.)¹¹.

La edad promedio de los pacientes con displasia (53,7 años) es similar a la hallada en Estados Unidos (52,6 años)¹⁰, mientras que en Chile (con una alta prevalencia de CVB) el promedio es de 46,3 años¹⁵.

La prevalencia de CVB también fue baja. Además, la diferencia entre el promedio de edad de pacientes con displasia y carcinoma fue de 10 años, cifra similar a la hallada en Chile por Roa et al.¹⁵. Se encontró una asociación significativa entre displasia y carcinoma (tabla 5).

Si la metaplasia es un paso previo a la displasia, los pacientes con aquella deberían presentar un promedio de edad menor a los de la displasia. El presente estudio demuestra un gradiente progresivo desde pacientes con mucosa normal, a metaplasia, displasia y por último carcinoma (45, 46-47, 53 y 63 años, respectivamente). Pero no se puede afirmar con certeza este hallazgo, debido a que no se demostró asociación significativa entre metaplasia y displasia (tablas 2 y 3), y por ser un estudio diseñado en principio para el cálculo de la frecuencia de metaplasia, displasia y carcinoma.

A pesar de esto, los hallazgos de otros autores indican que el paso de metaplasia pilórica a displasia requiere de 3 años aproximadamente, y el de displasia a carcinoma, de 15 años^{15,20}, y son semejantes a los hallados en este estudio (6-7 y 10 años, respectivamente).

Se necesitan mejores análisis para comprender más aún sobre la patogenia del CVB. Los conocimientos que se vayan adquiriendo serán cruciales para proponer cambios en el tratamiento quirúrgico, como por ejemplo la colecistectomía electiva en colelitiasis asintomática.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Lai CH, Lau WY. Gallbladder cancer. A comprehensive review. *Surgeon*. 2008;6:101-10.
- Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg*. 2008;196:252-64.
- Meirelles-Costa AL, Bresciani CJ, Perez RO, Bresciani BH, Siqueira SA, Cecconello I. Are histological alterations observed in the gallbladder precancerous lesions? *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65:143-50.
- Ramírez CP, Suárez MA, Santoyo J, Fernández JL, Jiménez M, Pérez JA, et al. Actualización del diagnóstico y el tratamiento del cáncer de vesícula biliar. *Cir Esp*. 2002;71:102-11.
- Roa I, Muñoz S, Ibacache G, de Aretxabala X. Desde la displasia hasta el cáncer de la vesícula biliar. *Rev Med Chil*. 2009;137:873-80.
- Donohue JH. Present status of the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8:530-4.
- Sasatomi E, Tokunaga O, Miyazaki K. Precancerous conditions of gallbladder carcinoma: overview of histopathologic characteristics and molecular genetic findings. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7:556-67.
- Katabi N. Neoplasia of gallbladder and biliary epithelium. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:1621-7.
- Odze RDG. Benign and malignant tumors of gallbladder and extrahepatic bile ducts. En: Odze RD, Goldblum JR, editores. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2009. p. 845-75.
- Mukhopadhyay S, Landas SK. Putative precursors of gallbladder dysplasia: A review of 400 routinely resected specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:386-90.
- Albores-Saavedra J, Alcántra-Vazquez A, Cruz-Ortiz H, Herrera-Goepfert R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer*. 1980;45:919-27.
- Laitio M. Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder I. Dysplasia. *Pathol Res Pract*. 1983;178:51-6.
- Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn*. 1986;36:989-97.
- Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples. *Cancer*. 1993;72:1878-84.
- Roa I, Araya JC, Villaseca M, de Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: An estimate of the period required for progression. *Gastroenterology*. 1996;111:232-6.
- Yamagiwa H. Mucosal dysplasia of gallbladder: Isolated and adjacent lesions to carcinoma. *Jpn J Cancer Res*. 1989;80:238-43.
- Fernandes JE, Franco MI, Suzuki RK, Tavares NM, Bromberg SH. Intestinal metaplasia in gallbladders: prevalence study. *Sao Paulo Med J*. 2008;126:220-2.
- Khanna R, Chansuria R, Kumar M, Shukla HS. Histological changes in gallbladder due to stone disease. *Indian J Surg*. 2006;68:201-4.
- Dowling GP, Kelly JK. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer*. 1986;58:1702-8.
- Smok G, Cervilla K, Bosch H, Csendes A. Lesiones precancerosas asociadas al carcinoma invasor de la vesícula biliar. *Rev Med Chil*. 1986;114:954-8.