



## VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet

Del 1 al 31 de octubre de 2005



### LA COLESTEROLISIS UN FACTOR PREDICTIVO DE CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR

Iván Roa Esterio<sup>\*</sup>, Xabier de Aretxabala Urquiza<sup>\*\*</sup>, Gilda Ibacache Suarez<sup>\*</sup>, Juan Carlos Araya Oróstica<sup>\*</sup>, Juan Carlos Roa Strauch<sup>\*\*\*</sup>, Oscar Tapia E<sup>\*</sup>, Sergio Muñoz Navarro<sup>\*\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Depto. de Anatomía Patológica Facultad de Medicina. Universidad la Frontera. Temuco Chile. Depto. Anatomía Patológica Clínica Alemana de Santiago. Chile. CHILE

<sup>\*\*</sup> Depto. Cirugía. Clínica Alemana de Santiago. CHILE

<sup>\*\*\*</sup> Departamento Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera CHILE

<sup>\*\*\*\*</sup> Centro de Investigación y Gestión en Salud. Facultad de Medicina. Universidad la Frontera. Temuco. Chile CHILE

#### Resumen

**INTRODUCCIÓN:** la colesterolesis corresponde presencia de histiocitos espumosos en el corion de la mucosa, secundaria a la saturación de colesterol. La colesterolesis se observa frecuentemente en colecistectomías por litiasis o inflamación vesicular. No existen estudios que relacionen la colesterolesis y el cáncer de la vesícula biliar.

**OBJETIVO:** Determinar el grado de asociación e importancia entre la colesterolesis y el cáncer vesicular.

**MATERIAL Y MÉTODO:** se analizan las colecistectomías procesadas en nuestro departamento entre 1993-2002. En dicho periodo se procesaron 23.304 vesículas biliares. Se determinó la homogeneidad del diagnóstico de la colesterolesis por distintos patólogos. Se determinó la relación entre colesterolesis y colecistitis crónica, adenomas, displasia y cáncer de la vesícula biliar.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** prueba de Chi cuadrado para tablas de contingencia, análisis de la varianza para los promedios y modelo de regresión logística. Se consideró como significativo un  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS:** el grupo total fue de 23.304 pacientes. El 86,6% eran mujeres (18.352) con un promedio de edad de 45,2 años (SD 15,8). Los hombres (4.871), tuvieron un promedio de edad de 53,4 años (16,3). ( $p = 0,019$ ). Se observó colesterolesis en 3.120 casos (13,4%), la máxima frecuencia se observó en la tercera década (26,2% de las vesículas biliares). La colesterolesis fue más frecuente en mujeres (14,2 %) que en hombres (10,2%) ( $p < 0,001$ ). En el mismo periodo se diagnosticaron 29 pacientes con adenomas (0,12%), 179 casos con displasias no asociadas a cáncer (0,77%) y 739 cánceres de la vesícula biliar (3,17%). La frecuencia de colesterolesis en colecistitis crónicas fue de 13,8%, en adenomas (13,7%) y displasias (12,13%), en cambio en los pacientes con cáncer fue de 1,75% ( $p < 0, 0001$ ). De los 13 casos con cáncer vesicular y colesterolesis, 10 fueron carcinomas incipientes. La razón de Odds en sujetos con cáncer y sin colesterolesis fue de 11,65 más que los sujetos sin cáncer y con colesterolesis (intervalo de confianza 6.1 - 26.1). En el modelo de regresión logística ajustada por sexo y edad la razón de Odds fue de 9.2 veces.

**DISCUSIÓN:** la colesterolesis se observan en alrededor del 15% de las colecistectomías y presenta una **asociación negativa** con el cáncer de la vesícula biliar. Existe un mayor riesgo de encontrar pacientes con cáncer si en su vesícula biliar no existe colesterolesis. La presencia de colesterolesis es un elemento macroscópico que contribuye a descartar la mayoría de los cánceres vesiculares durante el acto operatorio.

**Financiado por Dirección de Investigación de la Universidad de La Frontera DIUFRO 120537 y Proyecto Fondecyt 1050603**

#### Introducción

La colesterolesis de la vesícula biliar corresponde a la acumulación lípidos en el citoplasma de histiocitos en el corion de la mucosa. De acuerdo al número y cantidad de estas células es el aspecto macroscópico que adopta la superficie de la mucosa vesicular. Los acúmulos pueden ser focales llegando en algunos casos a constituir formaciones nodulares o poliposas o pólipos colesterínicos, o bien, adoptar un carácter difuso con patrones reticulares de color amarillo oro.

La colesterolesis es de frecuente observación en el material de colecistectomías realizadas por litiasis(1), pólipos o por obesidad mórbida especialmente en mujeres(2-4). Se ha asociado a sintomatología de tipo biliar, sin embargo, la indicación quirúrgica de esta condición es controversial (5, 6).

Respecto de su patogenia, a diferencia de lo pudiese creerse no existe gran información, especialmente de tipo morfo-funcional (7-10). En el estudio histológico de la mucosa con colesterolesis se observa que el epitelio de revestimiento corresponde a epitelio propio y que ésta condición tiende a desaparecer en presencia de alteraciones de carácter adaptativo de la mucosa vesicular como son las metaplasias.

La incidencia de la colesterolesis es variable dependiendo de las series y de la indicación que ha tenido la colecistectomía, alcanzando hasta un 30% en pacientes con litiasis y hasta un 38% en pacientes obesos mórbidos en algunos países (2, 4, 11). En estos últimos, otros autores, no han demostrado diferencias respecto de vesículas extirpadas por litiasis (3). También existen estudios que han asociado la presencia de colesterolesis a hipercolesterolemia (12, 13), otros la han asociado a la saturación de colesterol en la bilis y el contenido de esteres de colesterol

en la mucosa vesicular (7, 9, 10, 14-16).

Respecto de la relación que pudiese existir entre cáncer vesicular y colesterosis, existe muy poca información, encontramos un solo reporte publicado en japonés en 1993, que describe un caso de cáncer de la vesícula biliar asociado a colesterosis(17). Sin embargo, de acuerdo a nuestras observaciones iniciales, la colesterosis es excepcional en vesículas biliares con lesiones preneoplásicas y cáncer, sin que haya evidencia estadísticamente válida para esta relación. Por lo cual, el objetivo de este trabajo fue determinar la asociación entre colesterosis con el cáncer vesicular en un área de alto riesgo.

## Material y Métodos

### Material y método:

**Tipo de estudio:** corresponde a un estudio de carácter prospectivo en cáncer de la vesícula biliar, iniciado hace más de una década en nuestra institución y que cuenta con un protocolo especial de procesamiento de las piezas de colecistectomías con patología tumoral y no tumoral(18).

**Examen Macroscópico:** Todas las vesículas biliares fueron abiertas y estiradas en planchas de parafina sólida y fijadas por un periodo de a lo menos 24 horas. Posteriormente fueron fotografiadas (entre 1987 hasta 1995) o digitalizadas en escáner plano color a una resolución de 240-300 dpi. El examen macroscópico fue realizado hacia la búsqueda dirigida de lesiones sospechosas. En este se consignaron los diámetros principales de la vesícula biliar, espesor de la pared, características de la mucosa y caracterización del patrón de la mucosa y de las lesiones macroscópicamente sospechosas.

**Examen microscópico:** se seleccionaron tres muestras representativas de cada uno de los segmentos los que fueron examinados histológicamente para el diagnóstico microscópico un rutinario. En presencia de lesiones de preneoplásicas (displasias) o tumorales se procedió al mapeo seriado completo de la pieza quirúrgica.

**Casos:** se incluyó el período comprendido entre el 1 de enero del año 1993 y el 31 de diciembre del año 2002. En dicho periodo se procesaron 23.304 vesículas biliares. Se determinó la homogeneidad en el diagnóstico de colesterosis vesicular entre los distintos patólogos, observándose diferencias no significativas en el porcentaje que diagnóstico de colesterosis en relación al número total de vesículas biliares examinadas por cada uno de ellos.

**Análisis estadístico:** se realizó mediante prueba de chi cuadrado para tablas de contingencia, análisis de la varianza para los promedios y determinación de razones riesgo mediante modelos de regresión logística. Se consideró como significativo un  $p < 0,05$ .

## Resultados

El grupo total estuvo constituido por 23.304 pacientes de los cuales el 86,6 por ciento correspondieron a mujeres (18.352) con un promedio de edad de 45,2 años (DE 15,8 años). Los casos restantes correspondieron a hombres (4.871), con un promedio de edad de 53,4 años (DE 16,3 años). Se observó diferencias significativas en los promedios de edad entre hombres y mujeres ( $p = 0,019$ ).

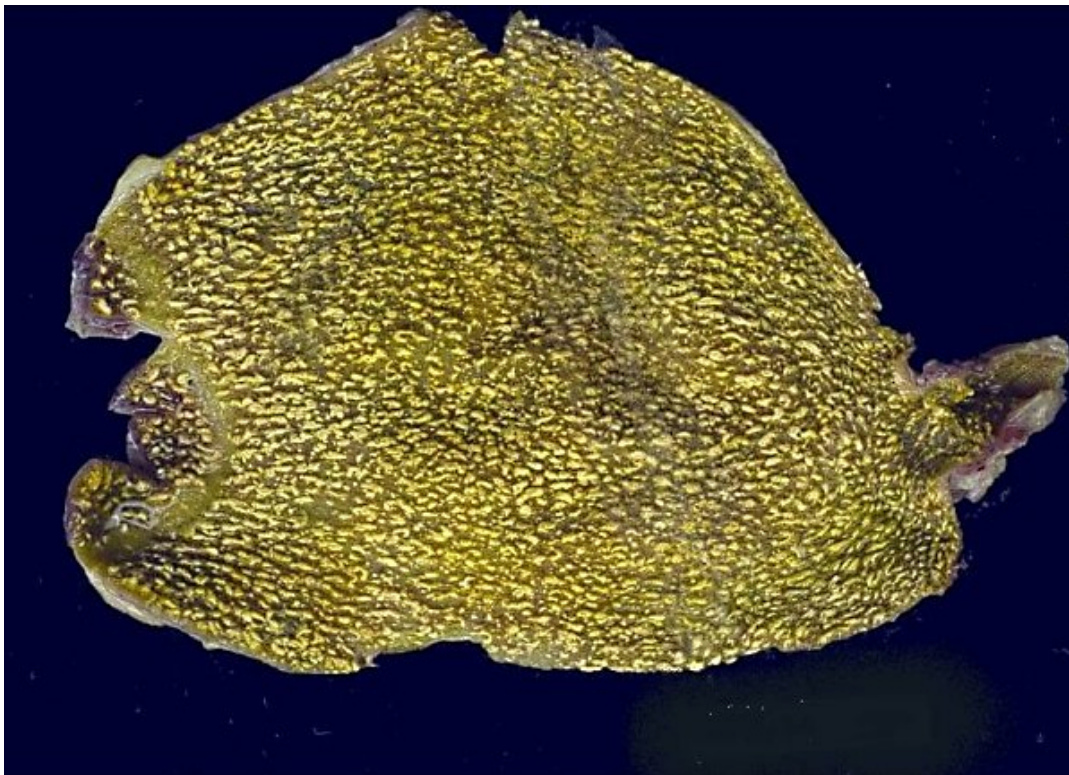
Se observó colesterosis (Figura 1-2) en 3.120 casos (13,39%) del total de colecistectomías, siendo más frecuente entre la 3ª y 5ª década de la vida disminuyendo hacia ambos extremos. La máxima frecuencia se observó en la tercera década con un 26,2% de las vesículas biliares examinadas, siendo mucho menos frecuente en la 8ª y novena década de la vida. La colesterosis fue más frecuente en mujeres (14,2%) que en hombres (10,2%)( $p < 0,0001$ ). Los promedios de edad de mujeres y hombres con colesterosis fueron menores que los pacientes sin esta condición ( $p < 0,0001$  y 0,008 respectivamente).

Durante este período se diagnosticaron veintinueve casos con adenomas (0,12%), 179 casos con displasia de la mucosa vesicular no asociadas a cáncer (0,77%) y 739 pacientes con cánceres de la vesícula biliar (3,17%) (Figura 3 y 4).

La frecuencia de la colesterosis en relación a los distintos diagnósticos se resume en la tabla 1. En pacientes sin patología tumoral (colecistitis crónicas) se observó una frecuencia de colesterosis de un 13,8%. Cifras similares fueron observadas en pacientes en los cuales se realizó el

diagnóstico de adenoma (13,7 por ciento) y displasia de la mucosa vesicular (12,13%). En los pacientes con cáncer de la vesícula biliar la colesterolesis estuvo presente en sólo 13 casos (1,35%). La diferencia observada en la frecuencia de colesterolesis entre los pacientes con cáncer de la vesícula biliar respecto de los otros grupos, incluyendo los pacientes con lesiones preneoplásicas y adenomas, fue estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ). De los 13 casos en que se observó concomitantemente cáncer vesicular y colesterolesis, 11 correspondieron a carcinomas incipientes (9 mucosos y 2 musculares) y tres avanzados (subserosos). Las pacientes con carcinomas subserosos y colesterolesis resultaron ser lesiones pequeñas y focalmente infiltrantes. Las tres tuvieron seguimiento de 54, 55 y 77 meses respectivamente, todas vivas y sin evidencias de enfermedad tumoral residual.

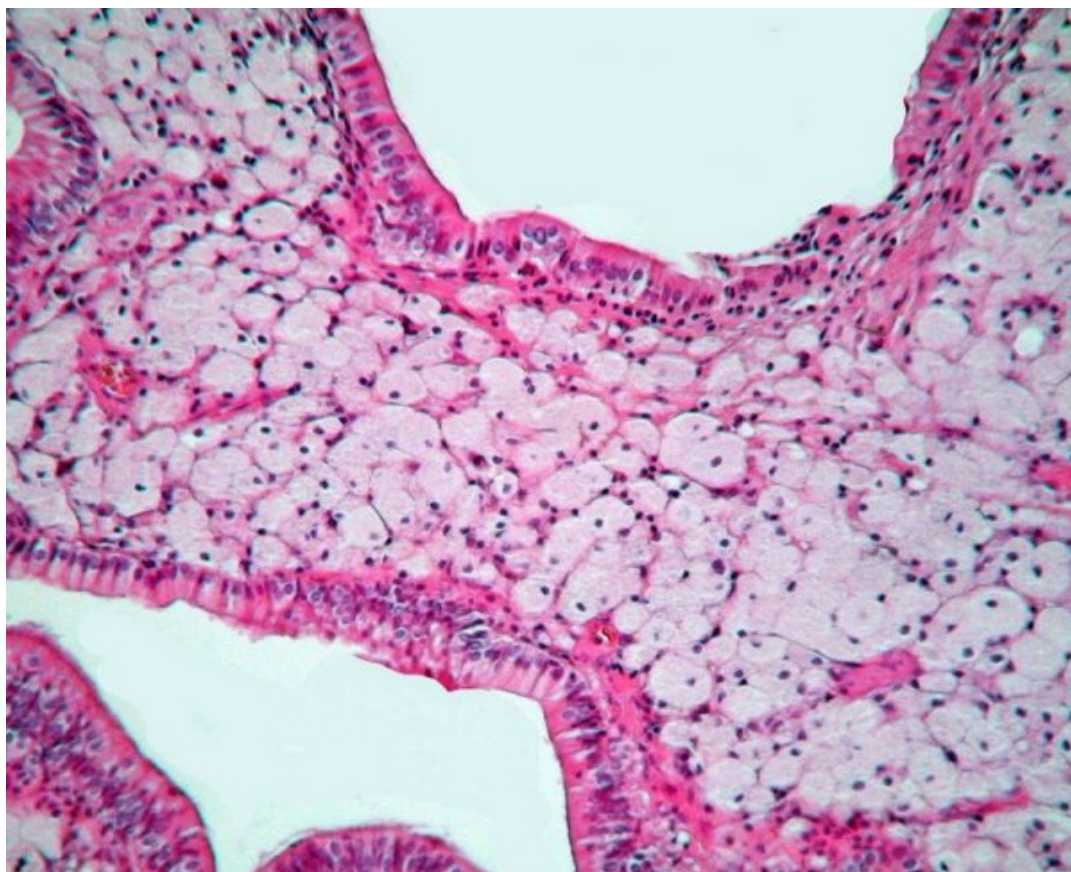
El análisis mediante regresión logística mostró la razón de riesgo de 0.0887412 de tener un cáncer si en la misma vesícula biliar existe además colesterolesis (Tabla 2). Así, los pacientes con colesterolesis tuvieron 11.28 veces menos probabilidad de tener un cáncer que los pacientes que no presentan colesterolesis.



Colesterolesis de la Vesícula Biliar Macrosocopia -

---





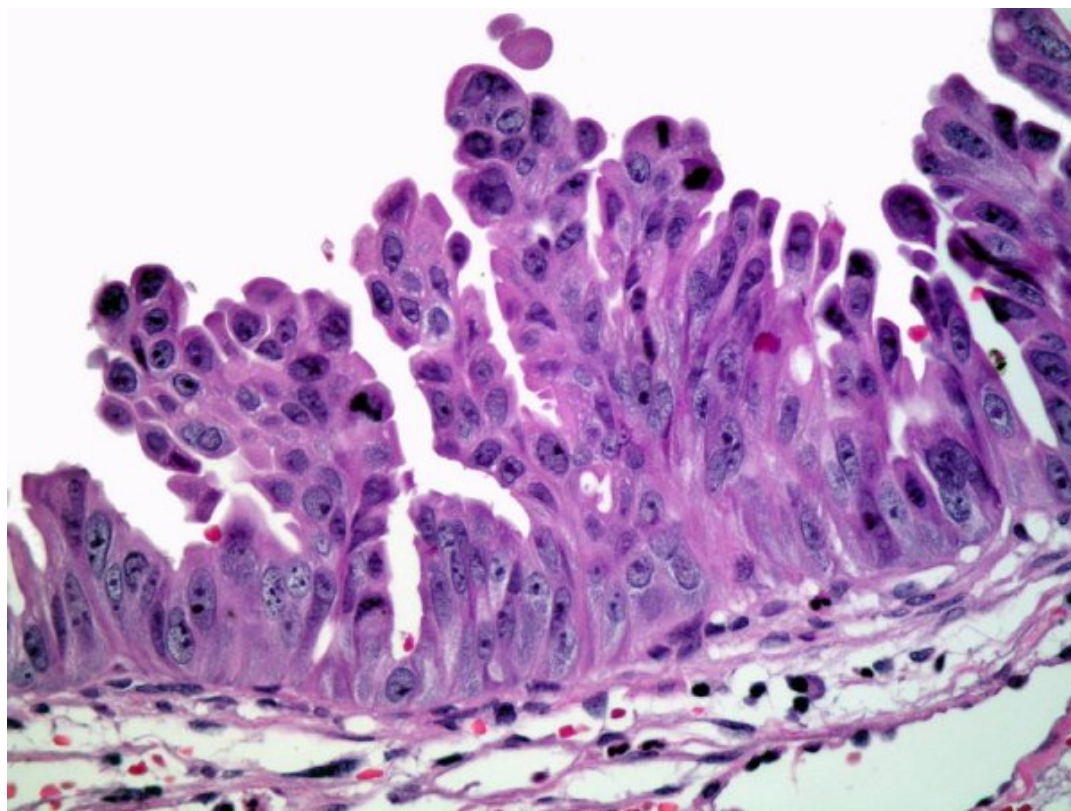
Colesterosis de la Vesícula Biliar Microscopía -

---



Cáncer de la Vesícula biliar -

---



Carcinoma In Situ de la Vesícula biliar -

**TABLA 1.- FRECUENCIA DE COLESTEROLOSIS  
DE ACUERDO AL TIPO DE LESION**

<i>Diagnóstico</i>	<b>COLESTEROLOSIS</b>			<b>TOTAL</b>
	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>%</b>	
<i>C. Crónica</i>	<b>19.273</b>	<b>3084</b>	<b>13,8</b>	<b>22.357</b>
<i>Adenoma</i>	<b>25</b>	<b>4</b>	<b>13,8</b>	<b>29</b>
<i>Displasia</i>	<b>157</b>	<b>22</b>	<b>12,3</b>	<b>179</b>
<i>Cáncer</i>	<b>729</b>	<b>10</b>	<b>1,35</b>	<b>739</b>

Tabla1 -

<b>TABLA 2</b>	si	no	Total
Cáncer	13	726	739
C Crónicas	3110	19455	22565
<b>Total</b>	<b>3120</b>	<b>20184</b>	<b>23304</b>
<b>Risk</b>	<b>.0032051</b>	<b>.0361177</b>	<b>.0317113</b>
	<b>Point estimate</b>		<b>[95% Conf. Interval]</b>
<b>Risk difference</b>	<b>-.0329126</b>		<b>-.0361621 - .0296631</b>
<b>Risk ratio</b>	<b>.0887412</b>		<b>.0476 .1654411</b>
<b>Prev. frac. ex.</b>	<b>.9112588</b>		<b>.8345589 .9524</b>
<b>Prev. frac. pop</b>	<b>.1220017</b>		
<b>chi2(1) = 95.33 Pr&gt;chi2 = 0.0000</b>			

### COLESTEROLISIS

	si	no	Total	Proportion Exposed
Cases	13	726	739	0.0135
Controls	3110	19455	22565	0.1378
<b>Total</b>	<b>3120</b>	<b>20184</b>	<b>23304</b>	<b>0.1339</b>
	<b>Point estimate</b>		<b>[95% Conf. Interval]</b>	
<b>Odds ratio</b>	<b>.0858111</b>		<b>.040932 .1589667</b>	<b>(exact)</b>
<b>Prev. frac. ex.</b>	<b>.9141889</b>		<b>.8410333 .959068</b>	<b>(exact)</b>
<b>Prev. frac. pop</b>	<b>.1259972</b>			
<b>chi2(1) = 95.33 Pr&gt;chi2 = 0.0000</b>				

Tabla 2 -

### Discusión

La colesterolesis de la mucosa vesicular es un hallazgo frecuente en el material de colecistectomías por litiasis sintomática. Se observa en alrededor del 15% del total de los casos. La mayor parte las veces asociada a cambios mínimos de la mucosa vesicular y escasa inflamación. A medida que aumenta la edad, disminuye la frecuencia con la cual se observa en la mucosa vesicular.

La asociación negativa entre la colesterolesis y cáncer vesicular pudiese ser explicada de la siguiente manera: para que se produzca la colesterolesis la mucosa deben estar revestida por células con una capacidad metabólica capaz de concentrar e incorporar el colesterol de la bilis al corion de la mucosa, es decir mucosa propia. La inflamación crónica y la litiasis vesicular producen cambios regenerativos y adaptativos en el epitelio de la mucosa, siendo la mayor parte de ellos metaplasias(19, 20). Con la aparición de la metaplasia se produciría la desaparición progresiva de la colesterolesis vesicular a través del tiempo.

La mucosa vesicular no tumoral adyacente a un cáncer, en la gran mayoría de los casos presenta metaplasia, atrofia y menos frecuentemente hiperplasias (20, 21). En los pocos casos en que observamos cánceres de la vesícula biliar asociados a colesterolesis el 80% de ellos eran de carácter incipiente.

La razón de riesgo de tener un cáncer con colesterolesis asociada observada en esta serie refleja una asociación negativa entre ambas variables. De acuerdo a nuestros resultados, los pacientes con colesterolesis tienen 11.3 veces menos probabilidad de tener un cáncer que los pacientes que no presentaban esta condición en vesículas biliares extirpadas por litiasis sintomática. Desde ese punto de vista se puede



considerar a la condición de tener colesterosis en la mucosa vesicular como un "factor protector" de cáncer vesicular.

Su asociación negativa con el cáncer de la vesícula biliar también pudiese tener importancia práctica para el cirujano, el cual sólo con la observación de la mucosa y la detección de colesterosis en ella, le permitiría en la gran mayoría los casos descartar la presencia de un cáncer vesicular, y si excepcionalmente hubiese uno, en el peor de los escenarios estaría frente a una lesión tumoral incipiente o mínimamente avanzado, pero de buen pronóstico.

A través de este sencillo estudio, se demuestra la relación existente entre dos elementos de frecuente observación, especialmente en países de alto riesgo de cáncer vesicular como es el caso de Chile. El estudio de la mucosa vesicular con colesterosis, especialmente a nivel genético molecular, pudiese contribuir con valiosa información a la comprensión de la patogenia del cáncer vesicular.

## Agradecimientos

*Financiado por Dirección de Investigación de la Universidad de La Frontera DIUFRO 120537 y Proyecto Fondecyt 1050603*

## Bibliografía

### REFERENCIAS

1. Juvonen T, Niemela O, Makela J, Kairaluoma MI. Characteristics of symptomatic gallbladder disease in patients with either solitary or multiple cholesterol gallstones. *Hepatogastroenterology* 1994; 41(3):263-6.
2. Dittrick GW, Thompson JS, Campos D, Bremers D, Sudan D. Gallbladder pathology in morbid obesity. *Obes Surg* 2005; 15(2):238-42.
3. Csendes A, Burdiles P, Smok G, Csendes P, Burgos A, Recio M. Histologic findings of gallbladder mucosa in 87 patients with morbid obesity without gallstones compared to 87 control subjects. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(4):547-51.
4. Fobi M, Lee H, Igwe D, Felahy B, James E, Stanczyk M, et al. Prophylactic cholecystectomy with gastric bypass operation: incidence of gallbladder disease. *Obes Surg* 2002; 12(3):350-3.
5. Halldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 2004; 91(6):734-8.
6. Kmiot WA, Perry EP, Donovan IA, Lee MJ, Wolverson RF, Harding LK, et al. Cholesterosis in patients with chronic acalculous biliary pain. *Br J Surg* 1994; 81(1):112-5.
7. Stromsten A, von Bahr S, Bringman S, Saeki M, Sahlin S, Bjorkhem I, et al. Studies on the mechanism of accumulation of cholesterol in the gallbladder mucosa. Evidence that sterol 27-hydroxylase is not a pathogenetic factor. *J Hepatol* 2004; 40(1):8-13.
8. Contreras G, Glasinovic JC, Gonzalez C, Duarte I, Mege RM, Villarreal L. [Association of cholesterosis and cholelithiasis: pathogenic implications and effects of the natural history of cholelithiasis]. *Rev Med Chil* 1994; 122(10):1158-62.
9. Sahlin S, Stahlberg D, Einarsson K. Cholesterol metabolism in liver and gallbladder mucosa of patients with cholesterosis. *Hepatology* 1995; 21(5):1269-75.
10. Tilvis RS, Aro J, Strandberg TE, Lempinen M, Miettinen TA. Lipid composition of bile and gallbladder mucosa in patients with acalculous cholesterosis. *Gastroenterology* 1982; 82(4):607-15.
11. Csendes A, Smok G, Burdiles P, Diaz JC, Maluenda F, Korn O. Histological findings of gallbladder mucosa in 95 control subjects and 80 patients with asymptomatic gallstones. *Dig Dis Sci* 1998; 43(5):931-4.
12. Khairy GA, Guraya SY, Murshid KR. Cholesterosis. Incidence, correlation with serum cholesterol level and the role of laparoscopic cholecystectomy. *Saudi Med J* 2004; 25(9):1226-8.
13. Ivanchenkova RA, Sharashkina NV. [Heterogeneity of low-density lipoproteins in cholesterosis of the gallbladder and cholelithiasis]. *Klin Med (Mosk)* 2004; 82(10):46-9.
14. Lee J, Choi HS. [Reverse cholesterol transport in cultured gallbladder epithelial cells]. *Korean J Gastroenterol* 2004; 43(3):145-52.
15. Satoh H, Koga A. Fine structure of cholesterosis in the human gallbladder and the mechanism of lipid accumulation. *Microsc Res Tech* 1997; 39(1):14-21.
16. Braghetto I, Antezana C, Hurtado C, Csendes A. Triglyceride and cholesterol content in bile, blood, and gallbladder wall. *Am J Surg*

1988;156(1):26-8.

17. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Watanabe H, Suzuki Y, et al. [A case of gallbladder cancer associated with cholesterosis within the cancer region]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1993;90(2):185-9.
18. Roa I, Araya JC, de Aretxabala X, Salinas C, Wistuba I. [Gallbladder pathology in Temuco, IX Region]. *Rev Med Chil* 1989;117(8):889-94.
19. Albores-Saavedra J, Nadjo M, Henson D, Ziegels-Weissman J, Mones J. Intestinal metaplasia of the gallbladder: A morphologic and immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1986;17:614-620.
20. 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(6):1878-84.
21. Roa I, Araya JC, Wistuba I, Villaseca M, de Aretxabala X, Busel D, et al. [Epithelial lesions associated with gallbladder carcinoma. A methodical study of 32 cases]. *Rev Med Chil* 1993;121(1):21-9.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 01/10/2005 2:04:47