Rev. Chilena de Cirugía. Vol 56 - Nº 5, Octubre 2004; págs. 421-425

TERAPÉUTICA AL DÍA

Nuevas alternativas de quimioterapias en cáncer de vesícula biliar

Dr. JORGE GALLARDO E

Profesor Asociado Oncología-Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile, Oncología Clínica Alemana

El cáncer de la vesícula y vía biliar constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres chilenas, y su frecuencia aumentó significativamente en los últimos años.[1] En la mayoría de los casos el tipo histológico es adenocarcinoma y el factor pronóstico más importante es la etapa clínica de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar (CVB) se presentan con enfermedad avanzada irresecable y de ellos menos del 2% están vivos después de 3 años. Los pacientes con enfermedad en etapa clínica IV, con metástasis peritoneales o hepáticas tienen una sobrevida, desde el momento de presentación de sólo 3 a 4 meses. Estos tienen además una mala calidad de vida caracterizada por ictericia, náuseas, vómitos, prurito, ascitis y dolor que puede ser muy severo.

Cirugía

La cirugía sigue siendo el único tratamiento curativo en estos casos. Pero los pacientes con etapa clínica III tienen una sobrevida media de sólo 6 meses y muy pocos sobreviven a los 2 años. Más del 70% de los pacientes operados con cirugía con intento curativo recaen precozmente y todo paciente que recae muere.

La colecistectomía simple es un tratamiento aceptable sólo en la etapa T1-N0 (tumor que invade la mucosa o capa muscular, sin compromiso ganglionar). Incluso en opinión de algunos investigadores si ya existe compromiso de la capa muscular se debería realizar colecistectomía más linfadenectomía. En la etapa T2-N0 la colecistectomía simple tiene una sobrevida a 5 años de sólo 20% en cambio con la colecistectomía radical mejora a 70%. En etapas más avanzadas la cirugía debe ser más compleja.

Seguir mejorando los resultados de la cirugía, por medio de nuevas técnicas parece poco probable, pero sí es posible mejorar los resultados si estas operaciones son ejecutadas por cirujanos con especialización en cirugía oncológica.

Existe escasa información científica acerca de un tratamiento adecuado para los casos con cáncer de vesícula irresecable o en recaída, aunque estos son la mayoría de los pacientes. A la vez son muy escasos los estudios que han buscado mejorar los resultados de la cirugía con tratamientos adyuvantes

Radioterapia

El cáncer de la vesícula biliar avanzado es difícil de ser controlado con radioterapia (RTx) sola, sin embargo en pacientes con enfermedad irresecable la RTx sola o combinada con 5-fluoruracilo (5FU) puede ayudar a reducir el dolor y/o aliviar la obstrucción. En un número pequeño de casos se ha empleado también radioterapia intraoperatoria. Se ha demostrado, tanto en Japón como en EEUU, que este método es técnicamente posible, pero no se ha demostrado que agregue beneficio a la cirugía y/o a la radioterapia externa convencional.[2]

Radioterapia adyuvante

La mayoría de los pacientes que se someten a colecistectomía con intento curativo tienen recaída. La mayoría de las recaídas son locales o locorregionales y son la causa más frecuente de muerte

en los pacientes con CVB. Es por ello que se ha intentado complementar la cirugía con una modalidad de tratamiento locorregional como la radioterapia (con o sin quimioterapia) especialmente en los pacientes con alto riesgo de recaída.

Cuando la Rtx externa se usa en combinación con la resección completa en pacientes con márgenes microscópicamente comprometidos, o en combinación con 5FU y braquiterapia trancateter suplementaria, la sobrevida parece prolongarse, y se ha reportado que, en un número pequeño la sobrevida a largo plazo ha aumentado. Bosset realizó el primer trabajo prospectivo publicado usando radiación adyuvante. El protocolo consistió en el empleo de radioterapia, posterior a la colecistectomía, y demostró beneficio de sobrevida.[3] En otro ensayo no randomizado con treinta y cuatro pacientes con tumores T1b o mayor que habían sido sometidos a colecistectomía sin enfermedad macroscópica residual, veinte recibieron radioterapia abdominal total, sobre lecho vesicular y ganglionar regional, con quimioterapia concomitante (5-fluorouracilo la primera y última semanas). Catorce pacientes fueron observados solamente. La sobrevida global a los cinco años fue 62% para el grupo irradiado y 28% para el grupo que sólo recibió cirugía.[4]

Existen otros dos estudios chilenos que sugieren una mejoría en la expectativa de sobrevida cuando se usa radio-quimioterapia adyuvante. En uno de ellos se trató a cincuenta y tres pacientes con tumores extendidos a serosa o ganglios con radioterapia abdominal total con sobreimpresión al lecho vesicular y territorio ganglionar regional.[5] La sobrevida a los tres años fue 53%. Sin embargo, no existen ensayos clínicos randomizados que hayan demostrado su utilidad. Puede existir sesgos de selección de pacientes que expliquen estos resultados auspiciosos y el beneficio real sólo será confirmado cuando un estudio con un número adecuado de pacientes, que randomice un grupo de pacientes a cirugía seguido de radio-quimioterapia versus cirugía sola.

Radioterapia neoadyuvante

En un ensayo chileno se empleo quimiorradiación basada en 5FU después de una colecistectomía y previo a la cirugía radical por cáncer de la vesícula biliar, 23 pacientes fueron incluidos, 16 de los cuales fueron reoperados. Entre los pacientes que murieron después de una cirugía curativa sólo una recidiva local ha sido observada sugeriendo un buen resultado, sin embargo la comparación con otra serie de casos tratados en la misma institución, pero sin radioquimioterapia neoadyuvante, mostró mejor sobrevida para el grupo de pacientes tratado sin radioquimioterapia.[6]

Basados en la experiencia descrita en cáncer de páncreas hemos desarrollado un estudio con dosis bajas de gemcitabina en tumores de la vía biliar, el estado actual sugiere que hay baja toxicidad y alta tasa de respuesta, lo que permitiría usar gemcitabina en adyuvancia, en neoadyuvancia o como terapia paliativa en tumores avanzados.[7]

Quimioterapia en cáncer vesicular

Quimioterapia paliativa

Existe un número reducido de publicaciones relacionadas con Qtx como monodroga y en combinaciones en CVB. La mayoría de los estudios tienen 2 limitaciones: 1) Numero pequeño de pacientes, y 2) Una mezcla de pacientes con cáncer de páncreas, hígado y vías biliares. El 5FU y sus derivados han sido las drogas mas ampliamente utilizados en CVB y vía biliar. La tasa de respuesta ha sido de sólo 10 a 24% y con impactos muy pequeños en la sobrevida,[7-10] (Tabla 1).

Un estudio hecho por Glimelius et al indica que la quimioterapia aporta un beneficio en pacientes con cáncer de la vía biliar. Se comparó 5FU o 5FU/etoposido versus mejor soporte de enfermería en cáncer de páncreas y vía biliar. Lo sobreviva media fue 6,5 meses para el grupo tratado con QTx, versus sólo 2,5 meses para los pacientes tratados con mejor soporte de enfermería. Los análisis de calidad de vida mostraron también ventajas en el paciente tratado con QTx.[11]

Nuestro grupo fue el primero en reportar resultados obtenidos en un ensayo de fase II utilizando gemcitabina 1.000 mg/m^2, una vez en la semana, tres semanas seguidas, más una de descanso. Veintiséis pacientes fueron incluidos. De los 24 pacientes que fueron evaluables para respuesta, 9 tuvieron una respuesta parcial, (tasa de respuesta de 37,5%); y otros 6 (25%) tuvieron estabilización de enfermedad. La sobrevida media fue de 28,2 semanas, y el porcentaje de sobrevida al año fue 23%. Un paciente obtuvo una respuesta parcial significativa lo que permitió una resección de la lesión.[12] El análisis retrospectivo de los casos tratados con gemcitabina, demostró que el parámetro “beneficio clínico”, el cual permitió demostrar que la gemcitabina es útil en cáncer de páncreas, también se observa en CVB.[13]

Después del primer estudio en Chile seguimos ampliando la experiencia esta vez incluyendo también pacientes con colangiocarcinoma y en Argentina se desarrolló una experiencia idéntica, con

Tabla 1

QUIMIOTERAPIA EN CVB Y CÁNCER DE VÍA BILIAR

Referencias	*Pacientes*	*Quimioterapia*	*Tasa respuesta*
– Falkson	30	5-FU	10
	26	5-FU, y streptozotocina	8
	31	5-FU, y metil-CCNU	10
– Harvey *et al*	13	5-FU, mitomicina C, doxorrubicin	31
– Taal *et al*	30	Mitomicina C	10
– Okada *et al*	13	Cisplatino	8
– Takada *et al*	18	5-FU	0
	18	5-FU, mitomicina C, doxorrubicin	0
– Kajanty *et al*	21	EMFL	0
– Patt *et al*	18	5-FU e interferon	9
– Ellis *et al*	20	5-FU(IC),epirrubicina cisplatino	40
– Duereux M,	25	5-FU, cisplatino	26
– Sanz-Altamira PM	14	5-FU, leucovorin, carboplatino	21

iguales dosis y criterios de inclusión. Por ello decidimos reportar la experiencia conjunta.[14] La gemcitabina fue utilizada en cuarenta y dos pacientes (treinta y cinco con CVB, siete con colangiocarcinoma). La tasa de respuesta global para treinta y tres pacientes evaluables con CVB fue del 33% (once respuestas parciales). Siete pacientes (21%) alcanzaron enfermedad estable. La mediana de duración de respuesta fue 4.5 meses. La mediana de sobrevida fue 7,5 meses con 26% de los pacientes vivos al año. La gemcitabina produjo una disminución significativa del consumo de analgésicos, con muy buena tolerancia (sólo dos pacientes con toxicidad grado 4).

En una experiencia similar Gebbia V. y col.,[15] utilizaron gemcitabina sola en 18 pacientes con cáncer de vesícula y vías biliares. Cuatro pacientes (22%) alcanzaron respuesta y cinco (28%) enfermedad estable. La mediana de duración de respuesta fue 4,5 meses; la mediana de sobrevida 8 meses. La toxicidad fue muy baja.

Basado en nuestros primeros resultados el Grupo Oncológico Cooperativo Chileno “GOCCHI” desarrolló un estudio confirmatorio multicéntrico, esta vez usando la combinación de gemcitabina-cisplatino. La tasa de respuestas objetivas subió aún más: 46%, incluyendo cuatro respuestas completas. Esta alta tasa de respuesta es concordante con los resultados obtenidos en otros dos estudios presentados en el congreso americano de cancerología en año 2001. Es notoria la coincidencia de los resultados, lo que sugiere que, aunque los estudios son pequeños, los resultados son confiables (Tabla 2).

Recientemente otro estudio más confirma la actividad de gemcitabina en cáncer vía biliar. En el estudio del Princesa Margaret Hospital de Canadá se usó gemcitabina-5FU, observándose un 33% de tasa de respuesta, más un 30% de casos con estabilización de enfermedad. La sobrevida media fue de 5,3 meses y la sobrevida al año fue de 26%. La toxicidad nuevamente fue escasa.[16]

Tabla 2

GEMCITABINA EN CVB Y CÁNCER DE VÍA BILIAR

Referencias	*Pat*	*Quimioterapia*	*Tasa respuesta*	*Sobrevida media*
Gallardo J	26	GEM	37 (35%)	7,3 m
Gallardo J, Arroyo	42	GEM	39	6,5 m
Doval D.	17	GEM /CDDP	53	?
Carraro S	10	GEM / CDDP	50	11,3 m
Malik, *et al*	11	GEM/ CDP	64	?
Reyes J, Gallardo J	44	GEM/ CDP	46	?
Kuhn R	40	GEM / Docetaxel	9	11 m
Knox JJ	27	GEM/5FU	33	5,3 m

Es posible que gemcitabina sea una droga activa incluso en pacientes resistentes a 5FU. Un paciente tratado por nosotros había recaído previamente a radioquimioterapia y posteriormente a 5FU-leucovorina, al ser tratado con gemcitabina se logró una respuesta parcial con disminución de los síntomas y con una sobrevida larga. Existe otro caso similar reportado en la literatura internacional.[17,18]

Con estos resultados, la gemcitabina debería ser estudiada también en asociación a otros fármacos, (5FU u oxaliplatino), como se está investigando en cáncer de páncreas y, por supuesto, se deberá aplicar en etapas más tempranas de la enfermedad.

En los últimos años han aparecido varias drogas nuevas de acción antineoplásica, de mayor eficacia antitumoral, pero prácticamente ninguna otra ha demostrado actividad contra CVB (Tabla 3).

Tabla 3

NUEVAS DROGAS EN CVB Y CÁNCER DE VÍA BILIAR

Referencias	*Quimioterapia*	*Tasa respuesta*
Jones, 1996	Paclitaxel:	0%
Pazdur, 1999	Docetaxel:	0%
Papakostas, 2002	Docetaxel	20,8
Fishkin, 2002	Irinotecan	11
Sanz Altamira, 2001	Irinotecan:	8%
Abu Alfa 2002	Exatecan Mesilate.	5%

Uso potencial de quimioterapia neo-adyuvante

La alta tasa de respuesta observada con gemcitabina-cisplatino sugiere que algunos pacientes con enfermedad localmente avanzada y sin metástasis a distancia, pueden tratados con esta quimioterapia y en aquellos casos que existe respuesta significativa, que permita una cirugía, se debería resecar el tumor y continuar con terapia adyuvante.

En cáncer colorectal, en Francia, se desarrolló una estrategia similar para pacientes con metástasis hepáticas irresecables. Los pacientes fueron tratados con Qtx basada en oxaliplatino y aquellos que respondieron se indicó resección quirúrgica de las metástasis. Un tercio de los pacientes tratados de esta manera están vivos a 5 años de seguimiento.19,20 Este paradigma y los casos aislados ya tratados sugieren que sería conveniente desarrollar un protocolo de esta naturaleza.

Quimioterapia adyuvante

En nuestro medio en los pacientes con alto riesgo de recaída frecuentemente se indica QTx adyuvante destinada a combatir la enfermedad microscópica residual presente en el área vecina al tumor y/o diseminada a distancia. Es común el uso de 5FU-leucovorina por 6 meses, inmediatamente después de la radioquimioterapia. Este tipo de adyuvancia con radioquimioterapia basada en 5FU, seguida de quimioterapia con 5FU-leucovorina ha demostrado ser útil en cáncer de estómago, páncreas y colorectal, por lo cual, aunque su real impacto no está demostrado, es considerado como un tratamiento razonable.

Terapias según etapas clínicas

Desde un punto de vista práctico diferenciamos tres situaciones o etapas clínicas: Tumores resecables; tumores irresecables sin metástasis y enfermedad metastásica. Según sea el caso, será la terapia a seguir.

1. *Tumores resecables* realizamos radio-quimioterapia adyuvante. Actualmente se recomienda esta terapia a todo paciente operado con compromiso desde la muscular, y/o que tenga ganglios positivos y que hayan sido resecados completamente.

Aquellos pacientes resecados de manera incompleta en la primera cirugía, debe indicarse una nueva operación, en caso necesario una resección de lecho y/o disección ganglionar de los niveles n1 y n2.

La radioterapia debe comenzar dentro de las 4 primeras semanas de operado y se realiza durante 5 semanas. La quimioterapia se indica concomitantemente en la primera y quinta semana de ese periodo y posteriormente se indican 6 meses de adyuvancia con 5FU-leucovorina.

2. *Tumores localmente avanzados irresecables* con síntomas locales se pueden trata de tres formas distintas; Una alternativa es la radioquimioterapia paliativa, otra alternativa es el tratamiento QTx (con gemcitabina monodroga o bien gemcitabina-cisplatino). La tercera posibilidad es la indicación de radioquimioterapia paliativa seguida de QTx. El uso de stent, la alcoholización del plexo celíaco y la gastro-yeyunoanastómosis son medidas importantes de considerar.

En los pacientes en que persiste enfermedad macroscópica después de la cirugía, se puede tratar con radioquimioterapia, o quimioterapia sola, pero en este caso el propósito de la terapia es solamente paliativo.

3. *Tumores metastásicos,* la quimioterapia con gemcitabina o gemcitabina-cisplatino son tratamientos de primera elección, en muchos casos es importante el uso de stent para mantener valores de bilirrubina bajo, lo cual asegura menor toxicidad de la gemcitabina. La alcoholización del plexo celíaco y la gastro-yeyunoanastómosis son medidas importantes útiles en algunos casos.

Para mejorar los resultados de la terapia en CVB poco podemos esperar de las investigaciones que se hagan en el mundo, y porque es poco lo que se ha hecho, podemos tratar de hacerlo todo. La "Primera Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Vesícula Biliar" organizada por la Sociedad Chilena de Cancerología el año 2001 fue un primer intento exitoso de agrupar a diversos especialistas y tomar medidas comunes, las cuales han sido parcialmente resumidas en este texto.[21]

BIBLIOGRAFIA

1. Serra I, Calvo A, Maturana M, Sharp A: Biliary - Tract cancer in Chile. Int J Cancer 1990; 46: 965-71.
2. Foo ML, Gunderson LL, Bender CE, Buskirk SJ: External radiation therapy and transcatheter iridium in the treatment of extrahepatic bile duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39: 929-35.
3. Bosset JF, Mantion G, Gillet M, *et al:* Primary carcinoma of the gallbladder: adjuvant postoperative external irradiation. Cancer 1989; 64: 1843.
4. Lynch O, Fernández M, Chuecas F, *et al:* Cáncer avanzado de la vesícula biliar. Tratamiento combinado de cirugía y radioterapia. Estudio prospectivo sobre 34 casos. Rev Chil Cir 1998; 50: 404-10.
5. Baeza MR, Giannini O, Fernández M, *et al:* Whole abdominal irradiation plus concomitant chemotherapy in upper gastro-intestinal tumors. Radiother Oncol 43, S44: abstract 179, 1997.
6. De Aretxabala X, Losada H, Mora J, Roa I, Burgos L, *et al:* Quimioradioterapia de neoadyuvancia en cáncer de vesícular biliar. 2004; 132: 51-57
7. J. Gallardo B. Rubio, Ahumada M: A phase I study of gemcitabine (gem) with concomitant radiotherapy in the treatment of unresectable, localized biliary tract cancer. Congreso Union International Contre le Cancer UICC, Oslo, Noruega, Junio 2002.
8. Takada T, Kato H, Matsushiro T *et al:* Comparison of 5-fluorouracil, doxorubicin and mitomycin-C with 5-fluorouracil alone in the treatment of pancreatic-biliary carcinomas. Oncology 1994; 51: 396-400.
9. Kajanti M, Pyrhonen S. Epirubicin-sequential methotrexate 5-fluorouracil-leucovorin treatment in advanced cancer of the extrahepatic biliary system: A phase II study. Am J Clin Oncol 1994; 17: 213-6.
10. Patt YZ, Jones DVJ, Hoque A, *et al:* Phase II trial of intrevenous fluorouracil and subcutaneous interferon-a -2b for biliary tract cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 2311-5.
11. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, *et al:* Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996; 7: 593-600.
12. Gallardo J, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, *et al:* A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. Ann Oncol 2001; 12: 1403-06.
13. Gallardo J, Rubio B, Fodor M, Ahumada M: Gemcitabine in gallbladder cancer: Clinical benefit assessment. Congreso Union International Contre le Cancer UICC, Oslo, Noruega, Junio 2002.
14. Gallardo J, Rubio B, Arroyo G, Orlandi L, *et al:* Gemcitabine (GEM) In: Advanced Biliary Tract Cancer. (ABTC): Experence from Chile and Argentina in Phase II trials. Congreso Union International Contre le Cancer UICC, Oslo, Noruega, Junio 2002,
15. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, *et al:* Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2001; 19: 4089-90.
16. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Siu LL, *et al:* Gemcitabine concurrent with infusional 5-Fluorouracil in advanced biliary cancers: a review of Princesa Margaret Hospital experience. Ann Oncol 2004; 15: 770-774.
17. Gallardo J, Fodor M, Gamargo C. Efficacy of gemcitabine in the treatment of patients with gallbladder carcinoma. Cancer 1998; 83: 2419-2420.
18. Castro MC: Efficace of gemcitabine in one patient with gallbladder carcinoma. A case report. Cancer 1998; 82: 639-41.
19. Bismuth H, Adam R, Lévi F, *et al:* Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 1996; 224:509-522.
20. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, *et al:* Long term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-flurouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. Ann Oncol 1999; 10: 663-69.
21. Jornadas Consenso Cáncer Vesícula Biliar. Rev Chil Cancerol Hematol 2001; 11.