Rev. Chilena de Cirugía. Vol 56 - Nº 5, Octubre 2004; págs. 434-439

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Cáncer de vesícula biliar. Análisis del período 1995-1999 en el Hospital Clínico Regional de Valdivia

Drs. ALIRO VENTURELLI L, SEBASTIÁN SOTO G, JUAN DÍAZ B, JAVIER GONZÁLEZ S, IVONNE ZAMORANO V, CARLOS KUSCHEL H

Instituto de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Servicio de Cirugía, Hospital Clínico Regional de Valdivia

RESUMEN

El cáncer vesicular, es una patología de alta incidencia en nuestro país en relación a otros países. Presenta una alta tasa de mortalidad debido a la escasa sintomatología en estadios precoces, llegando al diagnóstico cuando la enfermedad se encuentra avanzada con escasa expectativas de vida a 5 años. El objetivo del presente trabajo es analizar nuestra experiencia en el manejo de esta patología durante el lustro 1995-1999. Se incluyen en el estudio 160 pacientes, 124 de sexo femenino y 36 de sexo masculino, cuyas edades fluctúan entre 42 y 94 años con una media de 66 años. Setenta y seis (47,5%) presentaban historia biliar previa con un tiempo de evolución de la sintomatología al momento de la primera consulta que fluctuaba entre 1 mes y 40 años con una media de 8,5 años. El síntoma más frecuente fue dolor tipo cólico en hipocondrio derecho en 124 casos (77,5%). Ochenta y seis pacientes presentaban colelitiasis asociada, única en 21 casos y en 65 múltiple. La cirugía más frecuentemente realizada fue la colecistectomía en 96 casos y la complicación más frecuente fue la filtración de la coledocostomía, 6 casos. En 145 casos (90,6%) el tipo histológico fue adenocarcinoma. El estadio más frecuente fue el III en 68 casos, 17 pacientes reciben radioquimioterapia además de cirugía. La sobrevida fluctuó entre 81,81% a cinco años en el estadio I y 0% a los 17 meses en el estadio IV.

PALABRAS CLAVES: ***Cáncer vesicular, tratamiento, cirugía, sobrevida***

SUMMARY

Gallbladder cancer has a high incidence in our country. Due to its poor symtomathology in early stages, the late diagnosis results in a low 5 years survival. This study shows the results of treatment of 160 patients, with a gallbladder cancer, (124 women and 36 men), with a mean age of 66 years old (42-92), treated between 1995 and 1999. A previous biliary history was reported in 66 (47.5) patients, one month to 40 years before the first consultation, with a mean of 8.5 years. The main sympton was a right upper quadrant abdominal pain, in 124 cases (77.5%). Associated cholelithiasis was found in 86 patients, 21 with a single and 65 with multiple stones. A cholecistectomy was performed in 96 patients. The most frequent complication was a leak from a choledocostomy, in 6 cases. Adenocarcinoma was the most frequent histologic type of the tumors, in 146 specimens (90,6%). Most of the patients (68) were at stage III. Chemotherapy and surgery was utilized in 17 patients. 5 years survival was 81.1% of patients in stage I and no survival was observe in patients in stage IV at 17 months of follow up.

KEY WORDS: ***Gallbladder cancer, treatment, surgery, survival***

INTRODUCCIÓN

El cáncer vesicular es una patología frecuente en Chile, llegando a presentar características epidémicas según algunos autores,[1] por otro lado es una de las causas de muerte más importante en nuestro país, siendo la primera causa de muerte por tumores en mujeres.[2-3]

Sin duda los esfuerzos actuales están orientados al diagnóstico precoz de esta enfermedad, sin embargo a pesar de los grandes avances tecnológicos en cuanto a técnicas diagnósticas este sólo se logra luego o durante la colecistectomía,[3-5] cirugía frecuente en nuestro país dada la alta tasa tasa de colelitiasis, tanto así que las tasas de prevalencia de la X región permiten decir que existen más de 900.000 mujeres y 400.000 hombres portadores de colelitiasis en nuestro país.

Esta neoplasia afecta preferentemente a la población de sexo femenino, con una relación mujer: hombre de 5:1, siendo el grupo etario más afectado el comprendido entre 50 y 70 años. La cantidad de pacientes menores de 50 años afectados por ella no es despreciable y corresponde al 22,7%.[7-9]

En nuestro país el principal factor relacionado con esta neoplasia es la colelitiasis, alcanzando una asociación de 95% en diversos estudios.[5] El hecho que las tasas de colecistectomía en nuestro medio no han aumentado singificativamente se ha visto reflejado en un aumento en la incidencia de cáncer vesicular, ascendiendo del 4º lugar dentro de las neoplasias de la mujer en 1970 a la primera a fines de los 90.[5]

El curso de esta enfermedad es inevitablemente fatal en al gran mayoría de los casos debido a su diagnóstico en etapas avanzadas, sin embargo existen estudios en la actualidad orientados al diagnóstico precoz de ella mediante el uso de marcadores serológicos, con resultados preliminares alentadores en piezas de anatomía patológica, llevados a cabo en la Universidad de la Frontera, sin ser reproducidos aún en sujetos vivos.[10-11] Por otra parte estudios actuales recomiendan la colecistectomía en pacientes con colelitiasis sintomática antes de los 40 años en las mujeres y antes de los 50 en hombres, lo que disminuiría el riesgo de desarrollar una neoplasia.[11]

El objetivo del presente trabajo es mostrar los resultados obtenidos con los criterios clásicos de tratamiento de esta patología en Valdivia entre los años 1995 y 1999 y presentar un protocolo de cirugía más radioquimioterapia postoperatoria en pacientes portadores de cáncer vesicular en sus diferentes estadios que se implementó en nuestro hospital a partir de 1998.

MATERIAL Y MÉTODO

Durante el período comprendido entre el 1 de enero 1995 y 31 de diciembre de 1999, se realizaron 3.500 colecistectomías en el Hospital Clínico Regional de Valdivia, sumando la cirugía electiva y la de urgencia. De las anteriores, 160 presentaron el diagnóstico histopatológico de cáncer de vesícula biliar en sus diversos estadios. En 45 pacientes (28,13%) se planteó el diagnóstico en forma preoperatorio en base a la clínica de los enfermos que presentaban historia biliar previa, baja de peso, en casos avanzados ictericia y sospecha a través del estudio radiológico y en 75 casos (46,87%) durante el acto quirúrgico, lo anterior dado fundamentalmente por presencia macroscópica de tumor, invasión de órganos vecinos o lecho vesicular y presencia de linfoadenopatías pétreas, fijas sugerentes de compromiso neoplásico. Cuarenta casos (25%) se diagnosticaron a través del informe histopatológico.

Se analizan estos 160 pacientes, 124 de sexo femenino y 36 de sexo masculino, en forma retrospectiva incluyendo en una planilla Microsoft Excel, edad, sintomatología, tiempo de evolución, motivo de consulta, historia biliar previa, laboratorio hepático básico, estudio imagenológico, hallazgos intraoperatorios, cirugía realizada, tipo histológico, complicaciones y sobrevida. El análisis estadístico se realizó con las opciones del programa antes mencionado. La sobrevida se calculó según la curva de Kaplan-Meier y los datos de ella se obtuvieron del Registro Civil e Identificación de Chile.

El protocolo implementado en nuestro Servicio en 1998 se basa en la clasificación TNM en uso en esa fecha y deberá adaptarse a la nueva clasificación del año 2002. Este protocolo establece la siguiente conducta según los estadios:

T1a N0Mo y T1NxMo: Colecistectomía simple.
T1b N0M0: Colecistectomía simple y radioquimioterapia.
T1b NxM0: Reintervención para clarificar N
T1bN1 M0: Colecistectomía simple y disección ganglionar
T2 N0M0: Colecistectomía simple y radioquimioterapia
T2Nx M0: Reintervención para clarificar N
TN1Mo: Colecistectomía simple, disección ganglionar, radioquimioterapia postoperatoria
T3N0Mo y T3N1Mo: Colecistectomía, cuña hepática, disección ganglionar, radioquimioterapia.
Estadios más avanzados solo manejo paliativo.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se analizan 160 pacientes portadores de cáncer de vesícula biliar, 124 de sexo femenino y 36 de sexo masculino (4:1), cuyas edades al momento del diagnóstico fluctuaban entre 42 y 94 años con una media de 66 años. Setenta y seis (47,5%) presentaban historia biliar previa con un tiempo de evolución de la sintomatología al momento de la primera consulta que fluctuaba entre 1 mes y 40 años con una media de 8,5 años.

Ciento un pacientes referían baja de peso de 10 o más kilos a la primera consulta.

El motivo de consulta más frecuente fue el dolor tipo cólico en hipocondrio derecho en 124 casos (Tabla 1).

Durante el examen físico de la primera consulta 96 pacientes (60%) presentaban ictericia y 53 (33%) masa palpable en hipocondrio derecho.

Dentro de los exámenes de laboratorio destacan fosfatasas alcalinas en rango entre 11 y 4140 con una media de 1350 UI/ml, con bilirrubina total que fluctuaba entre 0,2 y 41 con una media de 6,5 UI/ml.

Ecografía se realizó en 101 (63%) pacientes, evidenciando en 21 pacientes colelitiasis única y en 65 múltiple. En 24 casos se evidenciaron metástasis hepáticas y en 7 la vesícula era de aspecto tumoral. La vía biliar se encontraba normal en 30 pacientes y dilatada en 42.

Ciento cincuenta y dos pacientes fueron sometidos a cirugía, los ocho restantes sólo se les dio tratamiento sintomático producto de lo avanzado de la enfermedad. El tipo de cirugía se describe en la Tabla 2.

El aspecto vesicular en el intraoperatorio era tumoral en 80 casos e inflamatorio en 72.

Las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron neumonía, infección de herida operatoria y filtración de coledocostomía, con 6 casos cada una. De esta última 3 requirieron ser reoperadas por presentar biliperitoneo (Tabla 3).

El tipo histológico más frecuente fue adenocarcinoma en 145 casos, seguido de carcinoma escamoso y sarcoma en 5 y 2 casos respectivamente, siendo 86 moderadamente diferenciados, 29 pobremente diferenciados, 22 mal diferenciados, 10 bien diferenciados y 5 indiferenciados.

La Tabla 4 muestra los pacientes de la serie agrupados según la clasificación TNM del AJCC.

Sólo 17 pacientes de esta serie fueron tratados con radioquimioterapia postoperatoria en base al protocolo vigente en nuestro hospital y de ellos a 9 se le practicó además cuña hepática y disección ganglionar.

Doce pacientes de la serie fallecen dentro del

Tabla 1

MOTIVO DE CONSULTA

Motivo de consulta	*Nº de pacientes*	*Porcentaje (%)*	*Estadios 0-I*	*Estadio II*	*Estadio III*	*Estadio IV*
Dolor cólico en HCD	124	77,5	1	1	68	34 (a) 20 (b)
Hiperemesis	20	12,5	0	6	4	3 (a) 7 (b)
Diarrea	4	2,5	1	2	1	0
Anorexia	4	2,5	0	0	0	2 (a) 2 (b)
Fiebre	3	1,9	0	0	3	0
Coluria	3	1,9	0	0	0	1 (a) 2 (b)
Acolia	2	1,3	0	0	0	2 (b)
Total	160	100	–	–	–	–

Tabla 2

TIPO DE CIRUGÍA

Cirugía	*Nº de pacientes*	*Estadios 0-I*	*Estadio II*	*Estadio III*	*Estadio IV*
Colecistectomía	96	1 (E0) 12 (EI)	16	67	0
Coledocostomía + biopsia	43	0	0	0	26 (a) 27 (b)
Colecistostomía + biopsia	10	0	0	1	9 (a)
Coledocoyeyuno anastomosis + biopsia	2	0	0	0	2 (a)
Coledocoduodeno anastomosis + biopsia	1	0	0	0	1 (a)

Tabla 3

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Complicación	*Nº de pacientes*	*Tipo de cirugía*
Neumonía	6	4 coledocostomía + biopsia 2 colecistostomía + biopsia
Infección de herida operatoria	6	2 colecistectomía 5 coledocostomía + biopsia
Filtración de coledocostomía	6	Coledocostomía - biopsia
Hemorragia digestiva alta	3	1 colecistostomía + biopsia 1 coledocoyeyuno anastomosis + biopsia
Hematoma herida operatoria	2	Colecistectomía
Síndrome febril	2	Colecistectomía
ITU	2	Colecistectomía
Insuficiencia respiratoria	2	1 coledocostomía + biopsia 1 coledocoduodeno anastomosis + biopsia

primer mes postoperatorio, correspondiendo uno a estadio III y los restantes a estadio IV.

La sobrevida a 5 años se calcula con curva de Kaplan-Meier y se muestra para cada estadio según la clasificación TNM de AJCC en las Figuras 1 y 2.

DISCUSIÓN

Patología descrita por primera vez por Maximillian Stoll en 1777[12] y en nuestro país en 1902 por Lucas Sierra.[13] Distribución variable y dispar a través del mundo, fluctuando su incidencia entre 2,5 x 100.000 habitantes en Estados Unidos, Singapur y Nigeria, a 11,8x100.000 habitantes en nuestro país.[14-15]

En nuestro país presenta una alta mortalidad, fundamentalmente por la escasa sintomatología que presenta en estadios precoces, potencialmente curables, lo que incide en el diagnóstico tardío y la alta mortalidad que presenta. Actualmente no existe discusión respecto a que la profundidad de invasión es el factor predictor de sobrevida más importante, sin embargo la falta de métodos diagnósticos más eficaces es una gran limitante para el diagnóstico precoz.[16]

Tabla 4

CASOS AGRUPADOS SEGÚN TNM

Estadio	*n de pacientes*
0	1
I	12
II	16
III	68
IVa	38
IVb	25

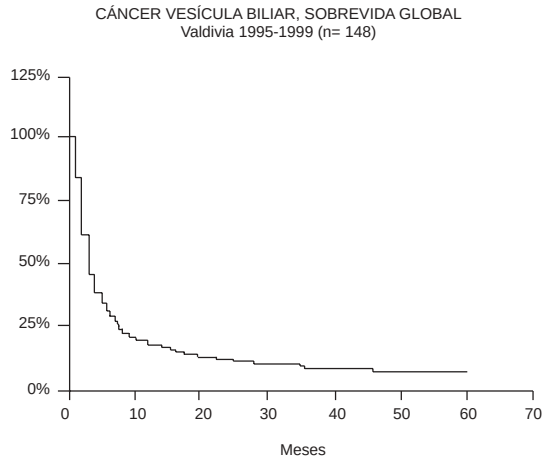

Figura 1. Sobrevida global cáncer vesicular HCRV, período 1995-1999.

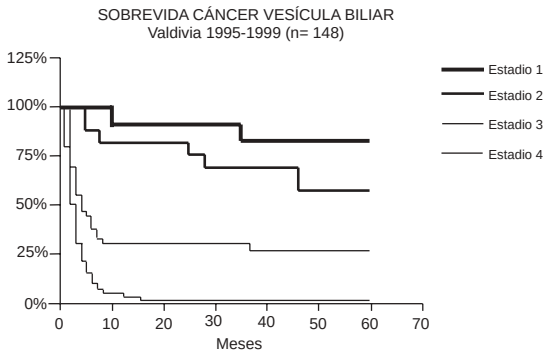

Figura 2. Sobrevida por estadios cáncer vesicular HCRV, período 1995-1999.

Es claro en esta patología el pilar del tratamiento es la cirugía, de preferencia, cirugías amplias incluyendo linfadenectomía extensa y resección hepática de los segmentos IVb y V, con lo que se logra mejorar la sobrevida cuando el tumor ha sobrepasado los márgenes vesiculares siempre que se asocie a radio y quimioterapia. A pesar de lo anterior sólo entre 0 y 30% de los enfermos en estadios avanzados son tributarios de esta terapia.[17-18]

Al analizar nuestra serie comprobamos lo descrito tanto a nivel nacional como internacional en cuanto a la forma de presentación de la enfermedad, ya que de un total de 160 pacientes, 131 (81,9%) se agrupan entre los estadios III y IV de la enfermedad, lo que es similar a lo reportado en otras series.[19-22]

En nuestra serie existe asociación con colelitiasis en 86 pacientes (53,8%), siendo éste un factor de riesgo importante para desarrollar cáncer vesicular en nuestra población. A pesar de lo anterior esta relación es evidentemente más baja a lo publicado en otras series nacionales en que alcanza el 95%,[5] sin embargo creemos al igual que Aretxabala y Roa, que dada la alta incidencia de colelitiasis en nuestro medio, debemos intentar realizar colecistectomías en portadores de litiasis en edades tempranas, lo que eventualmente permitiría el diagnóstico en estadios más precoces y por otro lado eliminaría el riesgo de desarrollar la enfermedad en aquellos que no la presenten, sobre todo en los familiares de personas fallecidas por esta causa.

La relación por sexos difiere escasamente de lo publicado anteriormente, alcanzando 4:1 (mujer:hombre), versus 5:1 de otras series nacionales, lo que reafirma la mayor incidencia dentro del sexo femenino.

En cuanto a la cirugía realizada en cada caso nos basamos en el protocolo antes mencionado, sin embargo, en el no se incluye nuestra conducta frente al hallazgo o sospecha de cáncer durante la colecistectomía laparoscópica. Existe evidencia suficiente que respalda la extracción en bolsa de la vesícula frente a la sospecha de neoplasia y a la conversión frente a lesión tumoral evidente y/o compromiso de otros órganos.[12-14] Lo anterior es ampliamente aceptado y llevado a cabo en nuestro servicio, sin embargo, no es el caso de ninguno de los enfermos de esta serie.

La aplicación de radiación o de quimioradiación puede ser de utilidad como complemento al tratamiento quirúrgico. Su utilidad se basa en la acción sobre las células neoplásicas que quedan luego de la cirugía. Usualmente se administra 5-fluouracilo debido a su acción sensibilidad para la radioterapia o en su defecto gemcitabina por su mayor capacidad radiosensibilizadora.

En cuanto a la sobrevida, nuestra serie no difiere de lo publicado a nivel nacional e internacional.[1-16-17] Lo anterior sólo nos confirma que se trata de una patología de alta mortalidad dada fundamentalmente por su diagnóstico tardío, debido a la poca o nula sintomatología en estadios precoces y a la falta de un método adecuado de pesquisa, salvo la ecografía en los casos en que se asocia a colelitiasis sumado al estudio histopatológico de los especímenes obtenidos mediante colecistectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nervi F: Cáncer de vesícula biliar en Chile. Rev Méd Chile 2001; 129: 979-81.
2. De Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Fonseca L *et al:* Gallblader cancer in patients less than 40 year old. Br J Surg 1994; 81:111-5.
4. De Aretxabala X, Roa I, Araya JC, Burgos L, Flores P *et al:* Operative findings in patients with early forms of gallbladder cancer. Br J Surg 1990; 77: 291-3.
5. De Aretxabala X, Roa I, Burgos L: Cáncer de la vesícula biliar. Algunas consideraciones. Rev Méd Chile 1996; 124: 732-39.
6. Miquel JF, Covarrubias C, Villarroel L, Mingrone G, Greco AV *et al:* Genetic epidemiology of cholesterol cholelitiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. Gastroenterology 1998; 115: 937-46.
7. Chianale J, Del Pino G, Nervi F: Increasing gallbladder cancer mortality rate during the last decade in Chile, a high risk area. Int J Cancer 1990; 46: 1131-33.
8. Roa I, Araya JC, Wistuba I, Villaseca M, De Aretxabala X et al: Cáncer de vesícula biliar en la IX región de Chile. Impacto del estudio anatomopatológico en 474 casos. Rev Méd Chile 1994; 122: 1248-56.
9. De Aretxabala X, Riedeman P, Burgos L, Roa I, Wenzel C *et al:* Cáncer de vesícula biliar. Estudio de casos y controles. Rev Méd Chile 1995; 123: 581-86.
10. Roa I, Ibacache G, Melo A, Morales E, Villaseca M *et al:* Carcinoma subseroso de la vesícula biliar: expresión del complejo caderina-catenina. Rev Méd Chile 2002; 130: 1349-57.
11. Roa I, De Aretxabala X, Roa J, Araya JC, Villaseca M et al: ¿Es el cáncer de la vesícula biliar una enfermedad de mal pronóstico en Chile? Rev Méd Chile 2002; 130: 1295-302.
12. Vittetta L, Sali A, Little P, Mrazek L: Gallstones and gallbladder carcinoma. Aust NZ J Surg 2000; 667-73.
13. Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Roa J *et al:* Cáncer de la vesícula bliar en Chile. Pasado y presente. Rev Chil Cir 1996; 48: 86-97.
14. Kaushik SP: Current perspectives in gallbladder carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 848-54.

15. Maluenda F: Cáncer de la vesícula biliar. Resultados de la cirugía resectiva. Rev Chil Cir 2002; 54: 464-73.
16. Wakai T, Shirai Y, Yokohama N, Nagakura S, Watanabe H et al: Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. Br J Surg 2001; 88: 675-8.
17. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID: Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncol 2003; 4: 167-76.
18. Kapoor VK, Benjamin IS: Resectional surgery for gallbladder cancer. Br J Surg 1998; 85: 145-6.
19. Silva F, Alvarez C, Vergara J, León C, Rojas J: Cáncer de la vesícula biliar en colecistectomía en los hospitales del SSMS. Rev Chil Cir 2000; 52: 167-70.
20. Burmeister R, García C, Benavides C: Manejo del cáncer vesicular en el Hospital Clínico San Borja Arriarán. Rev Chil Cir 1998; 50: 486-92.
21. De Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Wistuba I *et al:* Cáncer de la vesícula biliar en pacientes menores de 40 años. Rev Chil Cir 1993; 45: 316-19.
22. Klinger J, De la Fuente H, Olivares P, Cartagena C, Torres C: Cáncer de la vesícula biliar. Hospital Gustavo Fricke 1980-1990. Rev Chil Cir 1993; 45: 145-49.