

Carcinoma primario de la vesícula biliar

Dr. Ricardo Mondragón Sánchez,* Dr. César Saldívar Moreno,** Dr. Carlo Magno Castellero Pinilla,** Dr. Juan Manuel Ruíz Molina,* Dr. Luis F Oñate Ocaña,* Dr. Vincenzo Aiello Crocifoglio*

* Departamento de Gastroenterología. **División de Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Ricardo Mondragón Sánchez. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología Av. San Fernando No. 22 Delegación Tlalpan C.P. 14000 México D.F. Tel. Fax: 628-04-64.

RESUMEN Objetivo. Determinar las características generales del carcinoma primario de la vesícula biliar (CVB), los procedimientos diagnósticos más frecuentes y la forma de manejo contemporáneo así como analizar la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan). **Introducción.** El CVB es una neoplasia rara, frecuentemente letal ya que la mayoría de los casos se descubren en etapas avanzadas. En años recientes se ha demostrado que cirugías radicales incrementan la sobrevida. **Material y métodos.** Se realizó una revisión de artículos relevantes sobre características epidemiológicas, estudios de laboratorio y gabinete y formas de manejo de acuerdo a la etapa clínica. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes tratados en el INCan en los últimos 10 años y se analizaron los resultados. **Resultados.** El CVB es una neoplasia rara, pero es la más frecuentes de las originadas en el árbol biliar. Su pronóstico depende de la etapa clínica cuando se diagnostique, neoplasias ubicadas a la pared vesicular (Nevin I-III) tienen mejor pronóstico que las que presentan invasión ganglionar o hepática. La cirugía radical más aceptada es la resección en cuña del lecho vesicular asociada a la linfadenectomía la cual en lesiones tempranas incrementa el periodo libre de enfermedad y la sobrevida. En el INCan se estudiaron 100 pacientes en los últimos 10 años, los que tuvieron neoplasias tempranas Nevin I se encuentran vivos con seguimiento promedio de 33 meses, en lesiones Nevin II de 13, cinco se encuentran vivos, los cuales fueron tratados con colecistectomía ampliada o colecistectomía más radioterapia al lecho vesicular, en lesiones Nevin III, cuatro que recibieron RT adyuvante se encuentran vivos y todos los Nevin IV-V tuvieron pronóstico malo. **Conclusiones.** El CVB es altamente letal. El diagnóstico temprano permite realizar un procedimiento oncológico adecuado lo que ha demostrado incrementar la sobrevida.

SUMMARY Objective. Determine the general features of primary gallbladder carcinoma (GBC), the diagnostic procedure and the current management as well as to analyze the experience at the National Institute of Cancer in Mexico City (INCan). **Introduction.** GBC is a rare and frequently lethal disease. The majority of patients are diagnosed at late clinical stages when the prognosis is poor. However in recent years several investigators have shown that radical procedures increase survival. **Material and methods.** A review of relevant articles regarding epidemiological features, laboratory and imaging studies together with the actual form of management according to the stage at diagnosis was made. A review of clinical records of patients with GBC at the INCan in the last 10 years was also made. **Results.** The prognosis of GBC carcinoma depends of the stage at the time of diagnosis, tumors confined to the gallbladder (Nevin I-III) have better prognosis than those presented with lymphadenopathy or liver invasion. Actually the surgical procedure most accepted is wedge liver resection and lym-phadenectomy, because it seems to improve survival. At the INCan one hundred patients were analyzed of which only six were diagnosed with lesion Nevin I all are alive with a mean follow up of 33 months, with lesions Nevin II five out of 13 are alive and were treated with wedge liver resection or radiotherapy, lesion Nevin III only 4 alive and received radiotherapy. Patients with lesions Nevin IV and V have the poorest prognosis. **Conclusion.** GBC is a highly lethal disease. Early diagnosis make possible to perform radical resections and improve survival.

Palabras clave: Cáncer de vesícula biliar, colecistectomía.

Key words: Gallbladder carcinoma, surgery, cancer.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de la vesícula biliar (CVB) es una lesión poco común. En los Estados Unidos de Norteamérica se presenta en 2.5 por 100,000 habitantes y la frecuencia en series de autopsias varía del 0.55 al 1.91%.¹⁻³ Ocupa el quinto lugar dentro de los tumores malignos del tracto gastrointestinal, sin embargo, es la neoplasia más frecuente del tracto biliar.³ Afecta con mayor frecuencia a la mujer en una relación de 2 a 4.5:1 y a pacientes de edad avanzada siendo el promedio de edad al momento del diagnóstico de 65 años.⁴ Setenta y cinco por ciento de los pacientes con CVB se asocian a colelitiasis sugiriendo que existe una relación causal. Sin embargo, estudios de autopsia revelan una incidencia de CVB en sólo el 1 al 3% de los pacientes con colelitiasis,³ en pacientes con litiasis asintomática se ha reportado seguimiento hasta de 25 años y no se ha demostrado una incidencia significativa de CVB.⁵ Es claro que existe mayor incidencia de litiasis en pacientes con CVB, sin embargo, no existe una relación causal definitiva. Otros factores que han sido asociados al CVB son: la vesícula calcificada.⁶ Los pacientes que trabajan en la industria del hule y los que presentan unión pancreatobiliar anómala.⁷ La secuencia de adenoma, metaplasia intestinal y displasia en el CVB es bien conocida, especialmente en pacientes con litiasis.⁸ Habitualmente, este tumor produce engrosamiento difuso de la pared vesicular y afecta principalmente a el fondo. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, seguido por el carcinoma indiferenciado, carcinoma escamoso y el adenoacantoma. La vía de diseminación común es la linfática la cual ocurre del 25 al 60% de los casos al momento del diagnóstico siendo los ganglios más frecuentemente afectados los del cístico, los pericoledocianos, los pancreatoduodenales y los celiacos. El drenaje venoso de la vesícula se realiza por venas comunicantes al segmento V y VIII del hígado por lo que estos segmentos se encuentran afectados del 25 al 70% de los casos.

También pueden detectarse metástasis hematógenas e intracanaliculares en el 5 al 15% de los casos. El CVB puede invadir por contigüidad a órganos vecinos como estómago, duodeno, páncreas, epiplón, pared abdominal y colon, sin embargo, la carcinomatosis es rara.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Debido a la ausencia de manifestaciones clínicas específicas y síntomas tempranos el CVB se diagnostica frecuentemente en etapas clínicas avanzadas, cuando el

pronóstico es malo. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, náuseas, vómito, pérdida de peso e ictericia y se han descrito cinco formas clínicas de presentación: 1) colecistitis aguda, 2) colecistitis crónica, 3) ictericia maligna, 4) síndrome neoplásico, 5) manifestaciones gastrointestinales inespecíficas.³

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

El ultrasonido en manos expertas es el mejor método para realizar el diagnóstico. Con este estudio se puede observar el engrosamiento de la pared vesicular, desde un pólipo hasta una masa llenando la luz de la vesícula, o lesiones fungantes.⁹ La tomografía computada (TC) es también muy útil para realizar el diagnóstico y la estadificación, ya que detecta la invasión a órganos por contigüidad como el hígado y ayuda a determinar el nivel ganglionar afectado. Otros estudios como la angiografía y la resonancia magnética (RM) son poco utilizados. En caso de existir manifestaciones de obstrucción biliar la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, la colangiografía transhepática percutánea o la colangiografía por resonancia magnética puede definir mejor el nivel de la obstrucción biliar. El antígeno carcinoembrionario y el CA 19-9 pueden también detectar en forma temprana esta enfermedad y ayudan a la etapificación de la misma. Los valores elevados son un buen indicador de enfermedad avanzada y pueden ser utilizados como marcador de recurrencia después de cirugía curativa.¹⁰

ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

A pesar del incremento en los métodos diagnósticos de imagen y avances en el manejo, el pronóstico sólo ha mejorado en reportes recientes provenientes principalmente del Japón. Los pacientes que obtienen sobrevida a largo plazo son aquellos que se detectan con enfermedad confinada a la mucosa o a la pared vesicular; en la mayoría, el diagnóstico se realiza en forma incidental al momento de la colecistectomía o al examen histopatológico. Nevin JE y cols en 1976 describieron un sistema de etapificación que tiene implicaciones pronósticas ya que ofrece una buena correlación entre la profundidad de invasión del tumor primario y la sobrevida¹¹ (*Cuadro 1*). El tratamiento de elección en la actualidad es la cirugía, reportes recientes demuestran que operaciones más radicales¹²⁻¹⁶ y procedimientos paliativos novedosos pueden incrementar la sobrevida.¹⁷ El procedimiento quirúrgico a realizar dependerá de la etapa clínica de la tumoración al momento

CUADRO 1

SISTEMA DE ETAPIFICACIÓN DESCRITO POR NEVIN JE Y COLS¹¹ PARA EL CARCINOMA DE VESÍCULA BILIAR.

Etapa I	Invasión a mucosa
Etapa II	Invasión a mucosa y muscular
Etapa III	Invasión a mucosa, muscular y serosa
Etapa IV	Invasión de las tres capas y el ganglio cístico
Etapa V	Invasión a hígado o metástasis a otro órgano

del diagnóstico. Si la tumoración afecta la mucosa (Nevin I) la mayoría de los autores recomiendan realizar colecistectomía simple aunque otros recomiendan realizar colecistectomía ampliada,¹⁸ si existe afección a la pared de la vesícula (Nevin II-IV) se recomienda realizar colecistectomía con excisión en cuña del lecho vesicular en donde se obtenga un margen de 3 a 5 cm más linfadenectomía de los ganglios cístico, pericoledocianos, retropancreatoduodenales superiores, retroportales, del ligamento hepatoduodenal, de la arteria hepática común anteriores y posteriores, celiacos y para-aórticos¹⁸ (Figura 1). En pacientes con metástasis hepáticas no existe consenso (Nevin V).¹⁹ Otros procedimientos quirúrgicos como las derivaciones bilioentéricas o la colocación de una sonda en «U» transhepática están recomendados para lesiones irresecables con la finalidad de paliar la ictericia.¹⁷ La radioterapia pre, intra o postoperatoria y la quimioterapia postoperatoria o la combinación de ambos con la cirugía radical han demostrado resultados prometedores en algunos trabajos recientes^{20,21} sin embargo en otros no.²²

FACTORES PRONÓSTICOS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA RADICAL

Los factores que diferencian significativamente a los pacientes que sobreviven a largo plazo de los que sobreviven a corto plazo después de realizar la colecistectomía ampliada son: la profundidad de la lesión (la invasión a serosa tiene mal pronóstico), la infiltración a hígado (cuando es por arriba de 5 mm), la apariencia macroscópica (lesiones polipoides ya sea papilares o nodulares, tienen mejor pronóstico) el grado histológico (lesiones bien diferenciadas recurren menos), la ausencia de invasión perineural, vascular y linfática, la presencia de metástasis a ganglios linfáticos (metástasis ganglionares por fuera del ligamento hepatoduodenal tienen mayor probabilidad de recurrencia) y los márgenes positivos influyen negati-

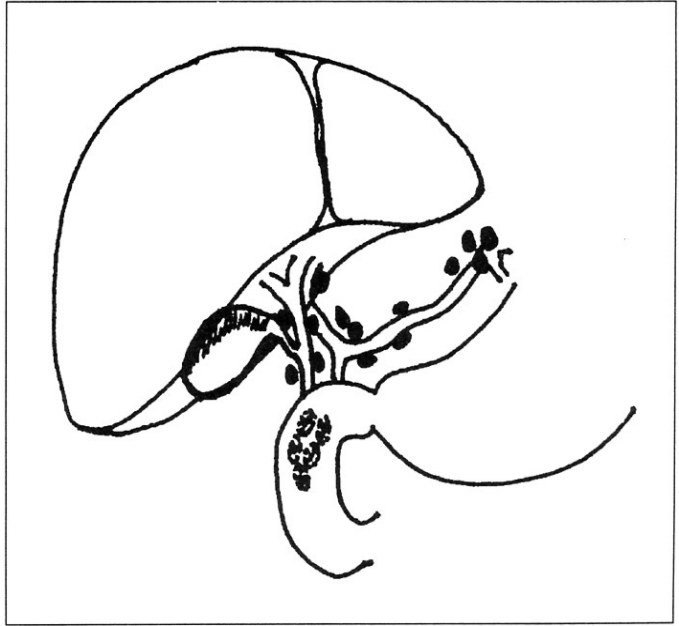


Figura 1. Esquema que muestra los relevos ganglionares que deberán ser extirpados en la colecistectomía extendida, según la Sociedad Japonesa de Cirugía Biliar.

vamente en la supervivencia (Cuadro 2).²³ Los pacientes que sean resecados y que presenten enfermedad a serosa, que tengan metástasis ganglionares o aquellos que tienen invasión a hígado por arriba de los 5 mm tienen un riesgo muy alto de recurrencia por lo que pueden ser candidatos a tratamientos adyuvantes.

CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR DESCUBIERTO POR COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

La flexibilidad de las indicaciones de colecistectomía en los últimos años con la cirugía laparoscópica, probablemente ayude en la detección del CVB en etapas clínicas más tempranas, lo que se verá reflejado en tratamientos más satisfactorios. Los cirujanos que realicen esta técnica deberán de tener en mente la posibilidad de encontrar como hallazgo a un carcinoma y convertir la técnica a cirugía abierta. En general no se recomienda realizar biopsias por vía laparoscópica ya que se incrementan las posibilidades de diseminación. En caso de detección incidental de un carcinoma temprano (Nevin I-III) durante el examen histológico se sugiere reintervenir al paciente, realizar excisión de los puertos de entrada (por la posibilidad de implantes de células tumorales),²⁴ y resección del lecho vesicular con linfadenectomía inclusive en carcinomas intramucosos ya que parece ser que existe mayor posibilidad de di-

CUADRO 2
FACTORES PRONÓSTICOS QUE INFLUYEN EN LA SOBREVIDA DESPUÉS DE CIRUGÍA RADICAL EN CVB SEGÚN CHIJITWA Y COLS.²³

Factor	Influencia en supervivencia a largo plazo	
	Positiva	Negativa
Profundidad de la invasión	subserosa	serosa
Infiltración a hígado	no	> 5mm
Apariencia macroscópica	polipoide	infiltrativa
Diferenciación histológica	bien diferenciados	indiferenciados
Invasión perineural, vascular y linfática	no	sí
Metástasis ganglionar	< LHD*	> LHD
Márgenes quirúrgicos	negativos	positivos

*LHD: *ligamento hepatoduodenal*.

seminación tumoral por la laparoscopia.^{12,25} En caso de neoplasias localmente avanzadas se sugiere complementar el manejo con quimioterapia y radioterapia postoperatoria.²⁴

Debido a la ausencia de síntomas específicos, el CVB es diagnosticado frecuentemente en etapas avanzadas por lo que el pronóstico es pobre. El porcentaje de reseccabilidad varía de 10 a 30% en países de occidente³ y de 64% en estudios del Japón.¹⁶ La supervivencia promedio en pacientes que no reciben tratamiento después de realizado el diagnóstico es de 3 meses,²⁶ de 5 a 11 meses si se realiza cirugía paliativa,^{16,17} y de 14 meses si se realiza cirugía curativa.¹² La supervivencia global a cinco años es de entre 0 y 10%.^{2,14,19,23,26} En pacientes que son reseccados con intento curativo la supervivencia a cinco años es de 16.5%.¹²⁻¹⁴ En Japón la supervivencia a cinco años en cáncer temprano es de 60-75%^{16,27,28} y parece ser que la diferencia con los estudios de Occidentales es en el número mayor de los casos tempranos y de cirugías radicales que incluyen, resección hepática, resección de vías biliares, linfadenectomía en bloque e inclusive pancreatoduodenectomía.^{28,29}

EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

De enero de 1987 a diciembre de 1996, 100 pacientes con CVB fueron tratados en el Instituto Nacional de Cancerología, 92 fueron mujeres y ocho hombres. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 56 años (rango 19-78 años). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor en 94, masa palpable y pér-

dida de peso en 31, náuseas y/o vómitos en 25, e ictericia en 24. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma en 84 pacientes. El tratamiento elegido de acuerdo a la etapa clínica fue en lesiones Nevin I (6 casos) se les realizó colecistectomía simple a cinco y colecistectomía ampliada a uno, todos se encuentran vivos con un promedio de seguimiento de 33 meses (rango 18 a 120 meses), en pacientes con lesiones Nevin II (13 pacientes) cuatro fueron tratados con colecistectomía simple, dos de ellos se encuentran vivos a 50 y 60 meses, tres pacientes recibieron quimioterapia, dos asociados a radioterapia (RT) los tres fallecieron en menos de un año, 4 pacientes recibieron RT en el lecho vesicular, dos de ellos se encuentran vivos a 21 y 40 meses, a dos se les realizó colecistectomía ampliada y se encuentran vivos a seis y ocho meses. En pacientes con lesiones Nevin III en cinco se realizó colecistectomía simple todos fallecieron en menos de un año, ocho recibieron RT adyuvante, cuatro fallecieron entre 10 y 26 meses (\bar{x} : 19 meses), cuatro se encuentran vivos entre 10 y 84 meses después (\bar{x} : 40 meses). En pacientes con lesiones Nevin IV-V, en 23 se realizó laparotomía con toma de biopsia, en 20 se realizó colecistectomía simple, en 10 se realizó derivación biliar interna o externa, tres recibieron RT todos fallecieron en un promedio de tres meses, a tres pacientes se les realizó colecistectomía ampliada, uno falleció ocho meses después y dos se encuentran vivos seis y nueve meses después.

CONCLUSIONES

Nuestra experiencia demuestra el pronóstico que tienen los pacientes con lesiones avanzadas a pesar del tratamiento elegido, por lo que deberán realizarse mayores esfuerzos para detectar al CVB en etapas clínicas tempranas (Nevin I-III). En estos pacientes, los procedimientos quirúrgicos radicales ofrecen los mejores resultados. Parece ser que la radioterapia adyuvante incrementa la supervivencia, sin embargo su papel deberá definirse en estudios randomizados. Es necesario determinar grupos de alto riesgo en los cuales la cirugía profiláctica puede tener un papel importante: pacientes de edad avanzada con paredes vesiculares engrosadas o calcificadas, pacientes con pólipos mayores de 1 cm, especialmente asociados a litiasis.^{7,30}

REFERENCIAS

1. Albores-Saavedra J, Altamirano-Dimas M. Some considerations on 9412 autopsias in the Mexico General Hospital. *Gac Med Méx* 1971; 102: 14.

2. Cortés T, Hurtado, Ibarra I, Sánchez R. Carcinoma de Vesícula Biliar y Litiasis Vesicular en material de autopsia. Estudio de 25 años. *Cir Ciruj* 1992; 59: 88-92.
3. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 929-942.
4. Streuch GO. Primary carcinoma of the gallbladder. Presentation of seventy cases from Rhode Island Hospital and a cumulative review of the last ten years of the American literature. *Surgery* 1969; 47: 368-373.
5. Comfort WW, Gray HK, Wilson JM. Silent Gallstones. A 10 to 25 year follow-up study of 112 cases. *Ann Surg* 1948; 128: 931.
6. Polk HC. Carcinoma and the calcified gallbladder. *Gastroenterology* 1968; 50: 582.
7. Kimura K, Otho M, Saisho M y cols. Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Gastroenterology* 1985; 72: 728.
8. Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 989.
9. Kumar A, Aggawal S, Berry M, Sawhney S, y cols. Ultrasonography of carcinoma of the gallbladder. An analysis of 80 cases. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 715-720.
10. Strom BL, Maislin G, West SL, Adkinson B y cols. Serum CEA and CA19-9. Potential future diagnostic or screening test for gallbladder cancer? *Int J Cancer* 1990; 45: 821-824.
11. Nevin JE, Moran TJ, Jay S y cols. Carcinoma of the Gallbladder. Staging, treatment and prognosis. *Cancer* 1976; 37: 141-148.
12. Gall FP, Kockerling F, Scheele J, Schnelder C, Hohenberger W. Radical operations for carcinoma of the gallbladder. Present status Germany. *World J Surg* 1991; 15: 328-336.
13. Ruckert JC, Ruckert RI, Gellert K y cols. Surgery for Carcinoma of the Gallbladder. *Hepatogastroenterol* 1996; 43: 527-533.
14. Egger B, Maurer CA, Bartels C, Baer HU. Primary Carcinoma of the gallbladder «A Swiss center's experience» *Dig Surg* 1997; 14: 169-174.
15. Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A y cols. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1995; 19: 758-763.
16. Ogura Y, Misumoto R, Isagi S y cols. Radical operations for carcinoma of the gallbladder, present status in Japan. *World J Surg* 1991; 15: 337-343.
17. Jones RS. Palliative procedures for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1991; 15: 348-351.
18. Uesaka K, Yasui K, Morimoto T, Torii A y cols. Visualization of routes of lymphatic drainage of the gallbladder with a carbon particle suspension. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 345-350.
19. Wanebo HJ, Castle WN, Fechner RE. Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion? *Ann Surg* 1980; 624-30.
20. Kraybill WG, Lee H, Picus J, Ramachandran G y cols. Multidisciplinary treatment of biliary tract cancers. *J Surg Oncol* 1994; 55: 239-245.
21. Wolkov HB, Grves GM, Won M, Sause WT y cols. Intraoperative radiation therapy of extrahepatic biliary carcinoma; A report of RTOG-8506. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 323-327.
22. Tall BG, Audisio RA, Bleiberg H y cols. Phase II trial of mitomycin (MMC) in advanced gallbladder and biliary tree carcinoma: An EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group Study. *Ann Oncol* 1993; 4: 607-609.
23. Chihigua K, Yagamuchi K, Tanaka M. Clinicopathologic differences between longterm and short-term postoperative survivors with advanced gallbladder carcinoma. *World J Surg* 1997; 21: 98-102.
24. Fong Y, Brennan MF, Turnbull A, Colt DG, Blumgart LH. Gallbladder cancer discovered during laparoscopic surgery. *Arch Surg* 1993; 128-1054.
25. Wibbenmeyer LA, Wade TP, Chen RC, Meyer RC y cols. Laparoscopic cholecystectomy can disseminate in situ carcinoma of the gallbladder. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 504-510.
26. Cabertafond P, Gainant A, Cucchiario G. Surgical Treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association survey. *Ann Surg* 1994; 219: 275-280.
27. Ouchi K, Suzuki M, Saiko S, Ito K, Matsuno S. Do recent advances in diagnosis and operative management improve the outcome of gallbladder carcinoma? *Surgery* 1993; 113: 324-329.
28. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Radical surgery for gallbladder carcinoma. Long term results. *Ann Surg* 1992; 216: 565-568.
29. Nakamura S, Nishuyama R, Yokoi Y, Serizawa A y cols. Hepatopancreatoduodenectomy for advanced gallbladder carcinoma. *Arch Surg* 1994; 129: 625-629.
30. Edelman DS. Carcinoma of a gallbladder polyp: treated by laparoscopic laser cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1993; 3: 142.