

Cáncer de vesícula biliar durante el trienio 2001–2003 en el Hospital Base de Osorno

Sebastián Soto G¹, Mauricio Herrera H¹⁻², Carlos Rosas H², Daniel Lilayú V¹⁻².

RESUMEN

*El cáncer de vesícula biliar alcanza una alta incidencia en nuestro país, tanto así, que es referente de esta patología a nivel mundial, lamentablemente se asocia a una elevada mortalidad, dada la poca o nula sintomatología que evidencian estadios precoces, lo que se traduce en un diagnóstico generalmente tardío con una muy baja sobrevida a 5 años. El objetivo del presente trabajo es analizar los resultados obtenidos en el manejo de esta patología durante el período comprendido entre enero de 2001 y diciembre de 2003. Se incluyen en el estudio 47 pacientes, 39 de sexo femenino y 8 de sexo masculino, cuyas edades fluctúan entre 29 y 93 años con una media de 66 años. Treinta y siete (78,7%) presentaron historia biliar previa, con un tiempo de evolución de la sintomatología al momento de la primera consulta que fluctuó entre 2 días y 10 años, con una media de 30 días. El síntoma más frecuente fue dolor tipo cólico en hipocondrio derecho en 37 casos (78,7%). Todos los enfermos de la serie presentaban colelitiasis, diagnosticada en forma ecográfica previo a la cirugía. En este estudio imagenológico se sospechó patología neoplásica en 17 casos, lo que se confirmó en 6 de ellas con TAC. Quince pacientes refirieron baja de peso al ingreso, que fluctuó entre 5 y 10 kg, con una media de 8 kg dentro del mes previo a la consulta. Treinta y un pacientes se operaron en forma electiva y 16 de urgencia, siendo el tipo histológico más frecuente adenocarcinoma en 45 casos (95,7%). La cirugía más frecuentemente realizada fue la colecistectomía en 21 casos. El estadio más frecuente fue el III en 30 casos (63,8%), 8 pacientes recibieron radioquimioterapia (5-fluouracilo + leucovorina). La mortalidad operatoria, definida como aquella que ocurre dentro del primer mes postoperatorio fue de 4,2%. La sobrevida global al 30 de abril de 2004 es 23,4%. (**Palabras claves/Key words:** Cáncer vesicular/Gallbladder cancer; Tratamiento/Treatment; Cirugía/Surgery).*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vesícula biliar es una patología de alta prevalencia, asociado principalmente a la alta incidencia de colelitiasis, siendo causa importante de mortalidad en nuestro medio. Tal es la importancia de esta patología en Chile, que representa la primera causa de muerte por tumores en mujeres, llegando a presentar características epidémicas según algunos autores¹⁻³.

A pesar de los grandes esfuerzos por lograr el diagnóstico precoz, lo poco sintomática de su evolución hace que su diagnóstico sea tardío, en fases avanzadas, lo que se traduce en un pésimo pronóstico y escasa sobrevida. Existe una clara asociación entre este cáncer y la colelitiasis, siendo nuestra región una de las con mayor prevalencia de esta última, lo que hace pensar que existen más de 900.000 mujeres y 400.000 hombres portadores de colelitiasis en nuestro país, todos en riesgo de desarrollar cáncer a futuro⁴⁻⁶.

¹ Instituto de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

² Servicio de Cirugía Hospital Base de Osorno.

Afecta principalmente a la población femenina, con una relación mujer:hombre de 5:1, siendo el grupo etario más afectado el comprendido entre 50 y 70 años. A pesar de lo anterior, la cantidad de pacientes menores de 50 años, inclusive a la edad de 20 años o menos, no es despreciable y corresponde al 22,7%, con una clara tendencia al aumento durante los últimos años⁷⁻⁹.

Como ya se mencionó, en Chile el principal factor relacionado con esta neoplasia es la coleditiasis, alcanzando una asociación de 95% en diversos estudios⁵. El hecho que las tasas de colecistectomía en nuestro medio no han aumentado significativamente se ha visto reflejado en un aumento en la incidencia de cáncer vesicular, ascendiendo del 4° lugar dentro de las neoplasias de la mujer en 1970 a la primera a fines de los 90⁵.

En la mayoría de los casos su curso es inevitablemente fatal, fundamentalmente por su diagnóstico tardío, sin embargo, en la actualidad existen estudios orientados al diagnóstico precoz de ella mediante el uso de marcadores serológicos, con resultados preliminares alentadores^{10,11}. Por otra parte, estudios actuales recomiendan la colecistectomía en pacientes con coleditiasis sintomática antes de los 40 años en las mujeres y antes de los 50 en hombres, lo que disminuiría el riesgo de desarrollar una neoplasia¹¹.

El objetivo del presente trabajo es mostrar los resultados obtenidos en el tratamiento de esta patología en el Hospital Base de Osorno entre los años 2001 y 2003.

MATERIAL Y MÉTODO

Durante el período comprendido entre el 1 de Enero 2001 y 31 de Diciembre 2003, se realizaron 2.400 colecistectomías en el Hospital Clínico Base de Osorno, sumando la cirugía electiva y la de urgencia. Durante el mismo

período se diagnostican 47 cánceres vesiculares, correspondiendo 36 a vesículas resecaadas en forma electiva o de urgencia y 11 a biopsia vesicular en casos que se consideraron irresecaables. En 17 pacientes se planteó el diagnóstico en forma preoperatoria y en 20 casos durante el acto quirúrgico. Diez casos se diagnosticaron a través del informe histopatológico.

Los datos de estos 47 enfermos se obtuvieron en forma retrospectiva de la ficha clínica y de los informes de anatomía patológica. Se diseñó una planilla Microsoft Excel que incluyó 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 con los datos aportados por el Registro Civil e Identificación de Chile.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se intervienen 47 pacientes, 39 de sexo femenino y 8 de sexo masculino, cuyas edades fluctuaban entre 29 y 93 años, con una media de 66. La relación entre sexo femenino:masculino fue de 5:1. Treinta y siete (78,7%) presentaban historia biliar previa con un tiempo de evolución de la sintomatología al momento de la primera consulta que fluctuó entre 2 días y 10 años, con una media de 30 días. Quince enfermos refirieron baja de peso que fluctuó entre 5 y 10 kg, con una media de 8 kg dentro del mes previo a la consulta.

El tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la primera consulta varió entre 2 días y treinta años con una media de 30 días.

El motivo de consulta más frecuente fue dolor tipo cólico en hipocondrio derecho en 37 casos (78,7%) (Tabla 1).

Tabla 1. Motivo de consulta.

Motivo consulta	Nº Pacientes	Porcentaje (%)
Dolor cólico hipocondrio derecho	37	78,7
Ictericia	28	59,7
Ictericia y fiebre	2	4,2
Coluria	2	4,2
Vómitos fecaloideos	1	2,1

La patología asociada más frecuente de los enfermos de la serie fue la hipertensión arterial, seguida por diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 2).

En todos los casos se realizó ecografía abdominal, revelando en todos colelitiasis y sugiriendo la presencia de neoplasia en 17 casos, siendo confirmados 6 de ellos con TAC.

Las cirugías realizadas se desglosan en la Tabla 3.

Treinta y un pacientes (65,9%) fueron operados en forma electiva y 16 de urgencia (34,1%). El tipo histológico más frecuente fue adenocarcinoma en 45 casos (95,7%) y 2 carcinoma escamoso (4,3%). El estadio más frecuente fue el III en 30 casos (63,8%), seguido del IV en 13 casos (27,6%) y de 4 casos de carcinoma *in situ* (8,6%), de estos últimos 2 se operaron por vía laparoscópica y 2 por vía clásica.

Las complicaciones más frecuentes fueron insuficiencia renal aguda y neumonía en 2 casos (4,2%), seguidas de sepsis, falla orgánica múltiple (FOM), insuficiencia respiratoria y hemoperitoneo en 1 caso, respectivamente (2,1%).

La mortalidad operatoria, definida como aquella que ocurre dentro del mes postoperatorio fue de 2 casos (4,2%), siendo 1 caso de FOM y uno de insuficiencia cardiaca congestiva descompensada por shock hipovolémico secundario a hemoperitoneo masivo.

El tiempo de hospitalización fluctuó entre 2 y 30 días con una media de 7.

La sobrevida global de la serie al 30 de abril de 2004 es 23,4%.

DISCUSIÓN

El cáncer de vesícula biliar fue descrito por primera vez en el año 1777, por el cirujano alemán Maximilian Stoll, y en nuestro país en los albores del siglo XX (1902) por el Dr. Lucas Sierra^{12,13}. Su distribución mundial es variable, con fluctuaciones en su incidencia desde 2,5 x 100.000 en EE UU, Singapur y Nigeria hasta 11,8 x 100.000 habitantes en nuestro país, una de las más altas del mundo^{14,15}.

Su mortalidad a lo largo del mundo es elevada, al igual que en nuestro país,

Tabla 2. Patologías asociadas.

Patología	Nº Pacientes	Porcentaje (%)
Hipertensión arterial	21	44,6
Diabetes mellitus tipo 2	7	14,8
Insuficiencia cardiaca congestiva	3	6,3
Insuficiencia renal crónica	2	4,2
Arritmia completa por fibrilación auricular	2	4,2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	2,1
Depresión	1	2,1
Obesidad mórbida	1	2,1
Cardiopatía coronaria	1	2,1

Tabla 3. Tipo de cirugía.

Cirugía	Nº pacientes	Porcentaje (%)
Colecistectomía	21	44,6
Colecistectomía + coledocostomía	13	27,6
Laparotomía exploradora + biopsia	8	17,3
Colecistectomía vía laparoscópica	2	4,2
Cecostomía + biopsia	1	2,1
Hepaticoyeyunoanastomosis	1	2,1
Coledocostomía + biopsia	1	2,1

básicamente por la escasa o nula sintomatología que presenta en estadios precoces, potencialmente curables, siendo éstos diagnosticados como hallazgo al estudio histopatológico de la vesícula biliar en pacientes sometidos a colecistectomía por otras causas, fundamentalmente colelitiasis.

Lo anterior se traduce en el alto número de pacientes diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, con posibilidades de supervivencia a 5 años inferiores al 20% dependiendo del estadio al que nos veamos enfrentados.

En la actualidad existe consenso respecto a que la profundidad de invasión es el factor predictor de supervivencia más importante, sin embargo la falta de métodos diagnósticos más eficaces es una gran limitante para el diagnóstico precoz¹⁶.

No existen dudas respecto a que el pilar del tratamiento es la cirugía, incluyendo resecciones extensas tal como linfadenectomías y hepatectomías regladas de los segmentos IV_b y V. Lo anterior, en asociación con radio y quimioterapia adyuvante, han demostrado mejorar la supervivencia en aquellos casos en que el tumor se extiende más allá de los márgenes vesiculares, sin embargo sólo entre 10 y 30% de los enfermos en estadios avanzados son tributarios de esta terapia, básicamente por condiciones propias del tumor al momento de la cirugía y por patologías asociadas en pacientes generalmente mayores^{17,18}.

El análisis de los resultados obtenidos en la serie, corrobora lo descrito tanto a nivel nacional como mundial, ya que de los 47 enfermos intervenidos 30 se encontraban en estadio III y 13 en estadio IV, lo que representa el 91,4% de nuestra serie, lo que se traduce en una pobre supervivencia a corto plazo¹⁹⁻²². Lo anterior también se ve reflejado en el tipo de cirugías realizadas, siendo el 72,2% de las intervenciones sólo colecistectomías o la anterior asociada a drenaje de la vía biliar, requiriendo un caso inclusive la realización de cecostomía por infiltración colónica a nivel del ángulo hepático que provocó una obstrucción intestinal baja.

Destacan en la serie 4 casos de carcinoma *in situ*, todos operados en forma electiva, dos de ellos vía laparoscópica y 2 vía clásica, que al igual que en otros centros se consideran tratados sólo con cirugía. Por tratarse de carcinoma *in situ*, la vía laparoscópica no afecta el pronóstico, como ha sido demostrado en

etapas más avanzadas con diseminación por ejemplo en sitios de inserción de trócares²³⁻²⁵.

La asociación entre colelitiasis y cáncer vesicular ha sido largamente discutida, sobre todo en nuestro país donde la incidencia de colelitiasis es altísima en comparación a otros países. Lo anterior se ve reflejado en la presencia de colelitiasis en el total de pacientes estudiados, siendo levemente superior al 95% publicado por otras series nacionales⁵. En base a lo anterior somos partidarios, al igual que Aretxabala y Roa, de realizar colecistectomías a edades tempranas en portadores de litiasis, lo que eventualmente permitiría aumentar el diagnóstico en estadios precoces y por otro lado elimina el riesgo de desarrollar la enfermedad en aquellos que no la presenten, sobre todo en los familiares de personas fallecidas por esta causa. A pesar de ello dado el alto volumen de patología biliar que hemos de tratar, 34,1% de los enfermos de la serie debieron ser intervenidos de urgencia por complicaciones propias de la patología, hecho que a la larga debiera tratar de disminuirse.

La relación por sexos no difiere de lo publicado en otras series nacionales, afectando a 5 mujeres por cada varón, lo que sirve para reafirmar que se trata de una patología preferentemente del sexo femenino.

La aplicación de radiación o de quimiorradiación ha demostrado ser un complemento útil a la cirugía, siempre y cuando los quimioterápicos utilizados sean de última línea, tal como la gemcitabina, ya que estudios en curso estarían por demostrar que las drogas de uso actual en protocolos ministeriales no mejorarían los resultados obtenidos sólo con cirugía. Su utilidad se basa en la acción sobre las células neoplásicas remanentes post cirugía. Usualmente se administra 5-fluoracilo debido a su acción sensibilizadora para la radioterapia o en su defecto gemcitabina por su mayor capacidad radiosensibilizadora, como también por la comodidad para su administración en una dosis semanal, lo que permite manejo ambulatorio, sin embargo, su costo la aleja de los Hospitales públicos, salvo en casos excepcionales.

Creemos que el manejo de esta patología es multidisciplinario, requiriendo el concurso de cirujanos, patólogos y oncólogos, con el fin de protocolizar y estandarizar el manejo de estos enfermos para mejorar la supervivencia, tal vez siguiendo el ejemplo de centros como Valdivia o Temuco.

En cuanto a las complicaciones, éstas no difieren de lo publicado en otras series, pero sí ha de lamentarse la muerte de 2 enfermos operados en forma electiva, uno por FOM y el otro por descompensación de insuficiencia cardíaca secundaria a shock hipovolémico, ambos en etapa IV, a quienes no se les mejoraba la sobrevida con la cirugía, lo que nos hace pensar que hemos de mejorar la selección de pacientes candidatos a cirugía.

La sobrevida de la serie no es comparable con lo publicado a nivel nacional, dado lo breve del periodo estudiado, sin embargo, el 23,4%

obtenido al cierre del estudio, hace pensar que a 5 años ésta ha de estar muy por debajo de lo publicado nacional e internacionalmente.

Lo anterior nos confirma que el cáncer de vesícula biliar es una patología de alta mortalidad, dado fundamentalmente por su diagnóstico tardío, debido a la poca o nula sintomatología en estadios precoces y a la falta de métodos adecuados de pesquisa, salvo la ecografía en los casos en que se asocia a coleditiasis sumado al estudio histopatológico de los especímenes obtenidos mediante colecistectomía.

REFERENCIAS

- De Aretxabala X, Roa I, Araya JC, Burgos L, Flores P, Wistuba I et al: Gallbladder cancer in patients less than 40 years old. *Br J Surg* 1994; 81: 111
- De Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya J C, Fonseca L, Wistuba I et al: Gallbladder cancer in Chile. A Report on 54 Potentially Resectable Tumors. *Cancer* 1992; 69: 60-5
- Nervi F: Cáncer de vesícula biliar en Chile. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 979 -81
- De Aretxabala X, Roa I, Araya JC, Burgos L, Flores P, Huenchullan I et al: Operative findings in patients with early forms of gallbladder cancer. *Br J Surg* 1990; 77: 291-3
- De Aretxabala X, Roa I, Burgos L. Cáncer de la vesícula biliar. Algunas consideraciones. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 732-9
- Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L et al: Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Ameridians, and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 15: 937-46
- Chianale J, Del Pino G, Nervi F: Increasing gallbladder cancer mortalityrate during the last decade in Chile, a high risk area. *Int J Cancer* 1990; 46: 1131-3
- Roa I, Araya JC, Wistuba I, Villaseca M, De Aretxabala X, Araya JC, Burgos L: Cáncer de vesícula biliar en la IX región de Chile. Impacto del estudio anatomopatológico en 474 casos. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 1248-56
- De Aretxabala X, Riedeman P, Burgos L, Roa I, Araya JC, Echeverría X et al: Cáncer de vesícula biliar. Estudio de casos y controles. *Rev Méd Chile* 1995; 123: 581-6
- Roa I, Ibacache G, Melo A, Morales E, Villaseca M, Araya J et al: Carcinoma subseroso de la vesícula biliar: Expresión del complejo caderina-catenina. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1349-57
- Roa I, De Aretxabala X, Roa J, Araya JC, Villaseca M, Guzmán P et al: ¿ Es el cáncer de la vesícula biliar una enfermedad de mal pronóstico en Chile? *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1295-302
- Vitetta L, Sali A, Little P, Mrazek L: Gallstones and gall bladder carcinoma. *Aust NZ J Surg* 2000; 70: 667-73
- Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Roa J, Burgos L et al: Cáncer de la vesícula biliar en Chile. Pasado y presente. *Rev Chil Cir* 1996; 48: 86-97
- Kaushik SP: Current perspectives in gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 848-54
- Maluenda F: Cáncer de la vesícula biliar. Resultados de la cirugía resectiva. *Rev Chil Cir* 2002; 54: 464-73
- Wakai T, Shirai Y, Yokohama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K: Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001; 88: 675-8
- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID: Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4: 167-76
- Kapoor VK, Benjamin IS: Resectional surgery for gallbladder cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 145-6
- Silva F, Álvarez C, Vergara J, León C, Rojas J: Cáncer de la vesícula biliar en colecistectomías en los hospitales del SSMS. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 167-70
- Burmeister R, García C, Benavides C: Manejo del cáncer vesicular en el Hospital Clínico San Borja Arriarán. *Rev Chil Cir* 1998; 50: 486-92
- De Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Wistuba I, Villaseca M et al: Cáncer de la

- vesícula biliar en pacientes menores de 40 años. *Rev Chil Cir* 1993; 45: 316-9
22. Klingler 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: 145-9
 23. Kokudo N, Makuuchi M, Natori T, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M *et al.* Strategies for Surgical Treatment of Gallbladder Carcinoma Based on Information Available Before Resection. *Arch Surg* 2003; 138: 741-50
 24. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K: Extensive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 2002; 89: 179-84
 25. Sarli L, Contini S, Sansebastiano G, Gobbi S, Costi R, Roncoroni L: Does Laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer? *Arch Surg* 2000; 135: 1340-4