

Factores pronósticos en el cáncer vesicular subseroso

Francisco Venturelli M¹, Carlos Cárcamo I^{1,2}, Marcela Cárcamo I³,
Javier Gómez B¹, Aliro Venturelli L^{1,2}.

RESUMEN

Introducción: Es importante identificar los factores pronósticos del cáncer vesicular subseroso para poder plantear distintas terapias dentro de este grupo tumoral. **Objetivo:** Evaluar qué factores pronósticos afectan la sobrevida en pacientes con cáncer vesicular subseroso. **Material y métodos:** Cohorte retrospectiva. Se analizan los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer vesicular subseroso (T2), a partir de la biopsia de la pieza quirúrgica, operados en el Hospital Regional Valdivia (HRV) entre los años 2001-2005. Para caracterizar a la población se realizó estadística descriptiva. La sobrevida global se describió mediante curvas de Kaplan Meier. Para medir los factores pronósticos (reoperación, terapia adyuvante (quimioradioterapia), grado de diferenciación y el compromiso linfonodal), se realizó análisis bivariado mediante la prueba de Long Rank y análisis multivariado por medio de una regresión de Cox. **Resultados:** La cohorte incluyó 18 pacientes. Edad promedio 65 (39-86) años. Predominó el sexo femenino, 12 (66,66%). El diagnóstico preoperatorio "probable cáncer vesicular", se encontró en 5 pacientes (27,77%), colecistitis aguda en 8 (44,44%), coledocistitis sintomática en 3 (16,66%). Once pacientes (61,11%) fueron catalogados como N1 y 7 (38,88%) como N0. Cinco tumores (27,77%) se clasificaron como mal diferenciados, 9 (50,00%) como moderadamente y 3 (16,66%) como bien diferenciados. Cuatro pacientes se reoperaron (22,22%). La sobrevida a 5 años fue 81,71% y 18,18% para los N0 y N1 respectivamente. Tanto el análisis bivariado ($p=0.0049$) como el multivariado (HR:18,34; IC 95%; 1,18-283, $p=0.037$) arrojó que el compromiso linfonodal es un factor de mal pronóstico. **Conclusión:** El compromiso linfonodal sería un factor pronóstico en el cáncer vesicular subseroso. **(Palabras claves:** cáncer vesicular, pronóstico, supervivencia).

Prognostic factors in subserous gallbladder cancer

ABSTRACT

Introduction: It is important to identify the prognostic factors of the gallbladder cancer dye to be able to raise different therapies within this group tumor. **Objective:** To evaluate prognostic factors that affect the survival of patients with subserous gallbladder cancer. **Material and methods:** retrospective cohort study. We analyze the patients with histopathological diagnosis of subserous gallbladder cancer (T2) from the biopsy of the surgical specimen, operated in the Regional Hospital Valdivia (HRV) between the years 2001-2005. To characterize the population descriptive statistical analysis was carried out. Overall survival was described by Kaplan Meier curves. To measure the prognostic factors (reoperation, adjuvant therapy (chemo), degree of differentiation and commitment linfonodal), bivariate analysis was performed using the Long rank test and multivariate analysis by

1. Instituto de Cirugía. Universidad Austral de Chile.
2. Subdepartamento de Cirugía Adultos. Hospital Regional Valdivia.
3. Epidemióloga.
Correspondencia a: Dr. Francisco Venturelli, fcoventurelli@gmail.com

means of a Cox's regression. **Results:** The cohort included 18 patients. Average age 65 (39-86) years. A predominance of females, 12 (66.66%). The preoperative diagnosis "vesicular likely cancer", was found in 5 patients (27.77%), acute cholecystitis in 8 (44.44%), symptomatic cholelithiasis in 3 (16.66%). Eleven patients (61.11%) were classified as N1 and 7 (38.88%) as N0. Five tumors (27.77%) were classified as poorly differentiated, 9 (50.00%) as moderately and 3 (16.66%) as well differentiated. Four patients surgery (22.22%). The survival at 5 years was 81.71% and 18.18% for the N0 and N1 respectively. Both the bivariate analysis ($p=0.0049$) as the multivariate (HR:18.34; 95% CI 1.18 -283, $p=0,037$) showed that the linfonodal involvement is a poor prognostic factor. **Conclusion:** The linfonodal involvement would be a prognostic factor in cancer subserous vesicular. (**Key words:** gallbladder cancer, prognosis, survival).

INTRODUCCION

El cáncer de vesícula biliar es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer chilena, seguido por el cáncer de mama, estómago y cérvico uterino¹. En la provincia de Valdivia corresponde a un 11.9% de las localizaciones por cáncer y presenta una tasa de incidencia estandarizada por edad (100 habitantes) de 26.2². Adicionalmente, se ha descrito que está presente en el 3-4% de las colecistectomías^{3,4}.

Los cánceres subserosos (T2) son aproximadamente el 30% de los cánceres vesiculares operados⁵. Entre el 40-80% presentan compromiso linfonodal y en el 20% se detectan linfonodos positivos en la segunda barrera^{6,7,8}. La supervivencia publicada para aquellos con colecistectomía simple es 30-40% a 5 años, en cambio con cirugía radical, cuña hepática más linfadenectomía, ésta llega a un 90% en el mismo período de seguimiento⁹.

Actualmente el tratamiento del cáncer vesicular persiste en controversia, tanto en el tipo de cirugía a realizar, como en la necesidad de terapia adyuvante¹⁰. A pesar de que en los tumores con compromiso subseroso se ha demostrado que la cirugía extendida logra una supervivencia mayor a la que se alcanza sólo con la colecistectomía simple a 5 años¹¹, en estudios más recientes, se ha demostrado que sólo sería en los que presentan compromiso >2 mm de la subserosa¹², agregándole nuevas controversias a lo que parecía estar dilucidado.

Actualmente, los factores pronósticos del cáncer vesicular identificados en forma independiente de su estadio son: compromiso en profundidad de la pared vesicular, compromiso linfonodal, presencia de metástasis, grado de diferenciación tumoral, realización de colecistectomía, la práctica de cirugía curativa, permeación vascular y linfática positiva,

compromiso de la pared vesicular cercana al lecho hepático y la presencia de neoplasia en los senos de Rokitansky Aschoff^{3,7,9}.

El objetivo general de este estudio es evaluar los factores pronósticos de sobrevida del cáncer vesicular subseroso, en los pacientes operados en el Hospital Regional Valdivia (HRV) entre los años 2001-2005.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en el cual se revisaron fichas clínicas de todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer vesicular a partir de la biopsia de la pieza quirúrgica, que fueron operados en el HRV entre los años 2001-2005. Para el análisis de los factores pronósticos se incluyeron todos los pacientes clasificados como T2 según TNM. Las piezas quirúrgicas fueron analizadas por los anatomopatólogos de este hospital. Se excluyeron todos los pacientes en los cuales no se obtuvo antecedentes en el registro civil o que tenían un informe histopatológico incompleto (ausencia de datos en las variables de interés).

Para el análisis de los factores pronósticos se consideraron las variables: compromiso linfonodal, grado de diferenciación tumoral, reoperación (cuña hepática más linfadenectomía con o sin resección de vía biliar) y terapia adyuvante (quimioradioterapia).

La caracterización de la población se realizó utilizando estadística descriptiva. La descripción de la sobrevida se realizó mediante curvas de Kaplan Meier. Para el análisis de los factores pronósticos se realizó un análisis bivariado mediante prueba de Log Rank y un análisis multivariado, por medio de una regresión de Cox. Se estableció un nivel de significación de un 5%. El programa estadístico utilizado fue el Stata 10.0.

RESULTADOS

En el período estudiado se operaron 95 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer vesicular, de éstos, 24 pacientes se clasificaron como subserosos. De los tumores T2, 6 se excluyeron por no cumplir con un completo informe de la biopsia.

De los 18 pacientes restantes, 5 (27,77%) se clasificaron como Nx. Al comparar las curvas de supervivencia de los Nx y N1 (Figura 1), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), lo que nos permitió incluir a los Nx dentro del grupo N1, con el fin de no disminuir aún más el tamaño de muestra.

El sexo femenino fue el predominante con 12 (66,66%). La edad promedio fue 65 (39-86) años. El diagnóstico preoperatorio de probable cáncer vesicular (Tabla 1), se encontró en 5 pacientes (27,77%). 11 pacientes (61,11%) fueron catalogados como N1 y 7 (38,88%) como N0. El grado de diferenciación tumoral más frecuente fue el moderadamente diferenciado con 9 (50,00%), casos seguido por el mal diferenciado con 5 (27,77%) y el bien diferenciado con 3 (16,66%). A 4 (22,22%) pacientes se les practicó una cuña hepática más linfadenectomía.

- Descripción de supervivencia a 5 años:
- La supervivencia global a 5 años fue 44,44% (Figura 2).
 - Supervivencia según compromiso linfonodal (N) (Figura 3): Al término del seguimiento, los tumores T2N0 alcanzaron un 81,71% y los T2N1 un 18,18%.

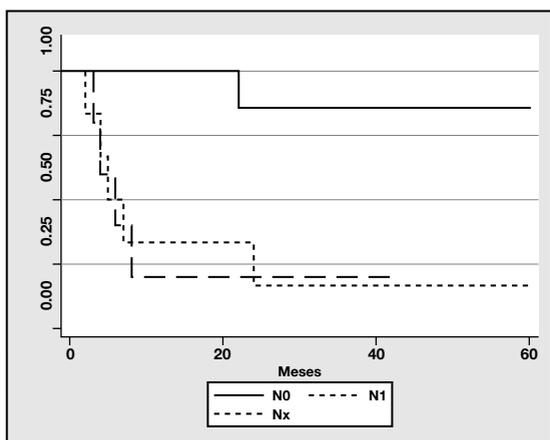


FIGURA 1: Supervivencia a 5 años de los pacientes operados por cáncer vesicular según el compromiso linfonodal.

Tabla 1: Diagnóstico preoperatorio de los pacientes operados con diagnóstico de cáncer vesicular.

Diagnóstico preoperatorio	Nº pacientes	%
¿Cáncer vesicular?	5	27,77
Colecistitis aguda	8	44,44
Colelitiasis sintomática	3	16,66
Sd Mirizzi	1	5,55
Peritonitis aguda	1	5,55
Total	18	100

- La supervivencia según grado de diferenciación tumoral (Figura 4) mostró que los cánceres bien diferenciados alcanzaron un 66,0%, los moderadamente diferenciados un 50,0% y los mal diferenciados un 20,0%.
- En cuanto a la supervivencia según reoperación (Figura 5), se observó que los pacientes reoperados lograron una supervivencia a 5 años de un 60,00%, en cambio los no reoperados alcanzaron sólo un 38,46% en el mismo tiempo de seguimiento.

Los pacientes que se les realizó terapia adyuvante lograron una supervivencia de un 66,67% a 5 años, y los sin terapia adyuvante alcanzaron un 40,0% en el mismo tiempo de seguimiento (Figura 6). De los con terapia adyuvante a 2 se les practicó previamente una cirugía extendida.

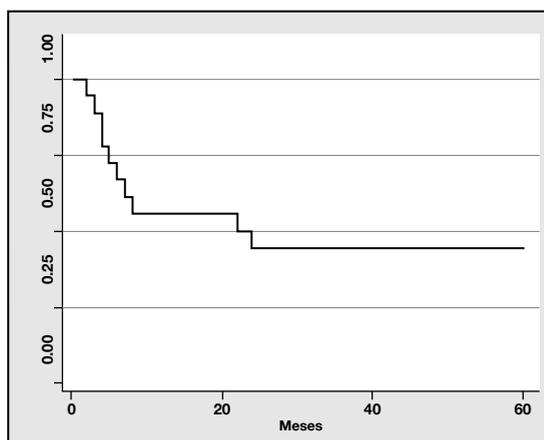


FIGURA 2: Supervivencia global a 5 años de los pacientes operados por cáncer vesicular.

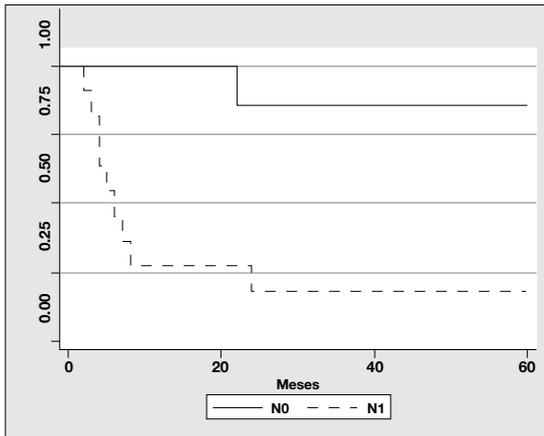


FIGURA 3: Sobrevida de los pacientes operados por cáncer vesicular según compromiso linfonodal.

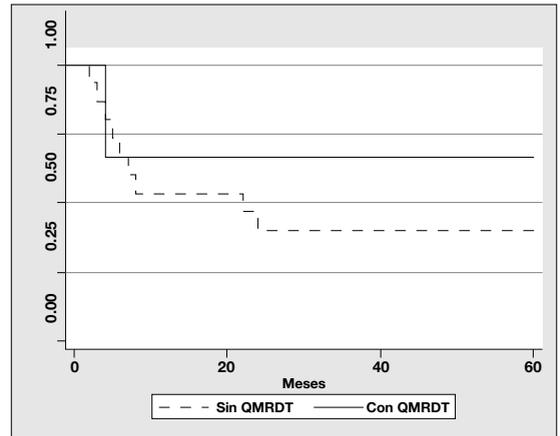


FIGURA 6: Sobrevida de los pacientes operados por cáncer vesicular según si recibieron o no QMRDT.

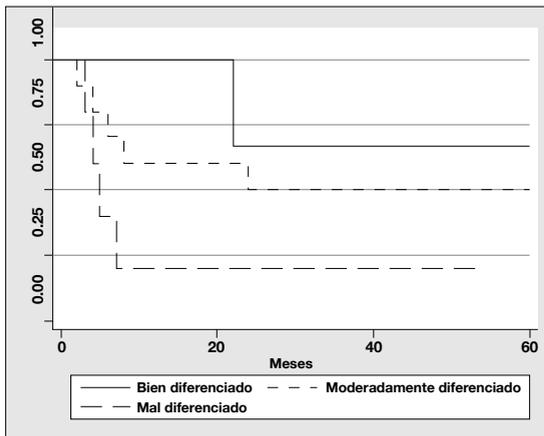


FIGURA 4: Sobrevida de los pacientes operados por cáncer vesicular según grado de diferenciación.

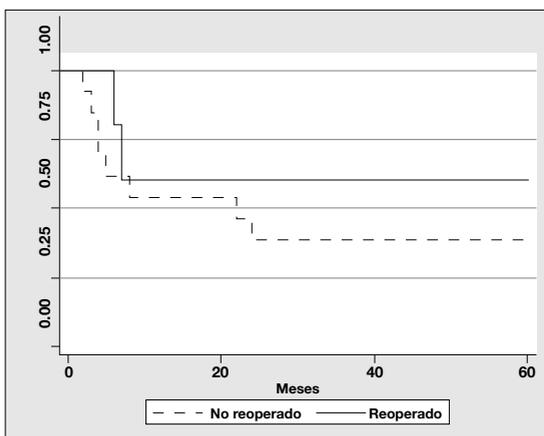


FIGURA 5: Sobrevida de los pacientes operados por cáncer vesicular según si fueron o no reoperados.

En el análisis bivariado, resultó significativo sólo la variable compromiso linfonodal ($p=0,0049$) (Tabla 2). En el análisis multivariado el compromiso linfonodal persistió, siendo significativo (Hazard ratio (HR) 18,34 (IC 95%: 1,18-283, $p=0,037$) (Tabla 3).

Tabla 2: Análisis univariado de los factores pronósticos en los pacientes operados por cáncer vesicular.

Factores pronósticos	P
Reoperación	0,2369
Compromiso linfonodal	0,0049
QRDT*	0,5719
Grado de diferenciación	0,1003

*QRDT: quimiorradioterapia.

Tabla 3: Análisis multivariado de los factores pronósticos en los pacientes operados por cáncer vesicular.

Factores pronósticos	Hr	IC 95%	P
Reoperación	1,29	0,10-16,16	0,845
Compromiso linfonodal	18,34	1,18-283	0,037
QRDT*	2,65	0,23-31	0,434
Grado de diferenciación	3,35	0,93-12	0,064

*QRDT: quimiorradioterapia.

DISCUSION

Actualmente el único tratamiento efectivo contra el cáncer vesicular es la resección quirúrgica. El tratamiento quirúrgico, de esta prevalente patología, es aún tema de debate. La extensión de éste durante el último tiempo, ha ido evolucionando hacia una conducta más agresiva. No hay duda que la colecistectomía simple es el tratamiento de elección para los cánceres con compromiso hasta la mucosa^{10,13,14,15}. Pero en los que compromete la muscular, dependiendo del centro, se opta o no por la colecistectomía ampliada más linfadenectomía N1-N2^{16,17,18,19}.

Nosotros compartimos la inquietud que la colecistectomía simple parece ser insuficiente, pero el agregar la cirugía extendida, tampoco ha demostrado mejoría significativa en la sobrevida y, evidentemente, conlleva una morbimortalidad mayor, por este motivo nuestro protocolo contempla una conducta "intermedia" para estos casos; asociar radio quimioterapia a la colecistectomía simple.

Está demostrado que en el cáncer vesicular subseroso, la colecistectomía más cuña hepática y linfadenectomía N1-N2 (cirugía radical), logra una mayor supervivencia a 5 años que la colecistectomía simple^{11,20,21,22,23,24}. Pero, según recientes publicaciones, este beneficio estaría centrado sólo en los tumores que presentan invasión >2 mm de la subserosa y en los con compromiso linfonodal²⁰.

Hasta ahora la realización de esta cirugía radical se basa principalmente en 2 motivos: El primero; entre un 33 a un 50%^{7,20} de estos tumores presentan compromiso linfonodal, motivo por el cual es de suma importancia la resección de los linfonodos cístico, hepático, portal, hilio hepático y ligamento hepatoduodenal para lograr una cirugía R0 y segundo; que el 10-30% de los pacientes con tumores T2 al ser reoperados, tienen enfermedad residual²⁵.

Si bien, el protocolo de tratamiento del cáncer vesicular T2 en este centro contempla la realización de cuña hepática más linfadenectomía, sólo en 4 pacientes de la serie esta cirugía fue practicada. La razón principal de esto es la falta de horas de pabellón, lo cual hace que la reoperación se postergue para meses después, momento en el cual ya no tendría beneficio. Otras razones son: pérdida de los pacientes, rechazo de la cirugía y las malas condiciones generales que muchos de estos pacientes presentan.

Como el tratamiento quirúrgico de los tumores T2 aún no está completamente definido, es de suma relevancia saber los factores pronósticos de su supervivencia, con el fin de identificar cuáles serían los reales pacientes que podrían beneficiarse de esta gran cirugía.

Hasta ahora se ha visto que; la profundidad de invasión >2mm de la subserosa, el compromiso linfonodal y el obtener márgenes positivos^{12,21,26}, son los principales factores pronósticos en el cáncer vesicular T2, por lo que sólo se justificaría la cirugía radical en estos casos. En nuestro estudio, al igual que lo descrito previamente, el compromiso linfonodal resultó ser un factor de mal pronóstico. El compromiso en profundidad de la subserosa no lo pudimos estudiar, debido a que no encontramos descrita dicha información en las biopsias de la pieza quirúrgica. El reoperar a estos enfermos y la terapia adyuvante no resultaron ser factores pronósticos, lo cual se puede explicar por el bajo número de pacientes que se les practicó estas terapias (4 pacientes reoperados y 3 recibieron QRDT).

A pesar de que el grado de diferenciación es reportado como factor pronóstico en el cáncer vesicular independiente del estadio tumoral^{3,4}, en esta cohorte, al analizar los tumores T2, no resultó ser un factor de mal pronóstico. Esto también puede ser explicado por el bajo número de casos que nuestro trabajo y otros, que analizan este subgrupo tumoral poseen.

La QMT adyuvante con mitomicina C (MMC) y 5-fluorouracilo (5-FU) podrían aumentar la supervivencia en los estadios II-III y IV del cáncer vesicular²⁷, motivo por el cual esta terapia también está dentro del protocolo de tratamiento de esta patología en nuestro centro, sin embargo sólo a 3 pacientes se les realizó, no teniendo claro los motivos de la mala adherencia al tratamiento.

Debido a que, tanto la cirugía como la terapia adyuvante son terapias aprobadas en esta patología, creemos que es de suma importancia ser más rigurosos en el seguimiento de estos pacientes y lograr de alguna manera aportarles los tratamientos necesarios para su enfermedad.

Este trabajo al, igual que otros que han tratado de dilucidar los factores pronósticos de los cánceres vesiculares subserosos, carece de un número de pacientes adecuados para llegar a conclusiones más relevantes. Creemos que es nuestra responsabilidad, al ser uno de los países con mayor casuística de esta patología, lograr llegar a este tipo de conclusiones. Por tanto

aparece como indispensable, comenzar a realizar estudios cooperativos, que tengan el volumen necesario de pacientes que nos permitan obtener resultados de peso.

Si bien este estudio está bien realizado del punto de vista de su metodología, carece de un número de pacientes adecuados, por lo que sus resultados deben tomarse con cautela. El bajo número de pacientes se explica por el hecho de que nuestro centro, al reclutar sólo pacientes de la provincia de Valdivia posee una casuística anual de 20 pacientes operados por cáncer vesicular

aproximadamente, de los cuales sólo el 25% son T2 siendo la gran mayoría T3, debido a la consulta tardía de los pacientes⁴. Del total, hubo 6 que no tenían un informe completo de su biopsia, datos que si bien se tenían en el estudio previo⁴, no se lograron encontrar para este trabajo.

En conclusión, podemos decir que el compromiso linfonodal sería un factor pronóstico en el cáncer vesicular subseroso y que la QRDT, la reoperación y el grado de diferenciación deben ser evaluados utilizando un mayor número de casos.

REFERENCIAS

- Andia M, Gederlini A, Ferreccio C. Cáncer de vesícula biliar: Tendencia y distribución del riesgo en Chile. *Rev Méd Chile* 2006; 134:565-74.
- Servicio de Salud Valdivia. Registro Poblacional de Cáncer Provincia de Valdivia. Informe Quinquenio 1998-2002. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/frames/frames2.htm>. Consultado el 30 de diciembre del 2008.
- Roa I, De Aretxabala X, Araya J, Villaseca M, Roa J, Gilda T, et al. Elementos morfológicos pronósticos en el cáncer de la vesícula biliar. *Rev Méd Chile* 2002; 130:387-95.
- Venturelli F, Cárcamo C, Born M, Venegas L, Vertrán M, Venturelli A, et al. Cáncer vesicular en colecistectomías: Análisis de sobrevida y factores pronósticos. *Rev Chil Cir* 2008; 60:277-81.
- Nishizawa T, Eiki J, Ibáñez L, López F, Moreno S, Mariani V, et al. Resultado de tratamiento quirúrgico de cáncer vesicular. *Rev Chil Cir* 1999; 51:385-90.
- Misra S, Chaturvedi A, Misra N, Sharma I. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol*. 2003; 4:167-76.
- Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Nishihara K, Takashima M, Kawakami K, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1997; 84:200-4.
- Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991; 15:337-43.
- Kayahara M, Nagakawa T, Nakagawara H, Kitagawa H, Ohta T. Prognostic factors for gallbladder cancer in Japan. *Ann Surg* 2008; 248: 807-14.
- Maluenda F, De Aretxabala X, Burdiles P, Csendes A, Contreras L. Aspectos quirúrgicos del cáncer de vesícula biliar. *Rev Méd Chile* 2005; 133:723-8.
- De aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya J, Villaseca M, Silva J. Curative resection in potentially resectable tumours of the gallbladder. *Eur J Surg* 1997; 163:419-26.
- Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Ajioka Y, Watanabe H, Hatakeyama K. Depth of subserosal invasion predicts long-term survival after resection in patients with T2 gallbladder carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:447-54.
- Varshney S, Butturini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28:4-10.
- Steinert R, Nestler G, Sagynaliev E, Müller J, Lippert H, Reymond M. Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006; 15:682-9.
- Misra M, Guleria S. Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. *J Surg Oncol* 2006; 93:690-8.
- Maluenda F. Cáncer de la vesícula biliar. Resultados de la cirugía resectiva. *Rev Chil Cir* 2002; 54: 464-73.
- De aretxabala X, Roa I, Mora J, Pincheira O, Burgos L, Silva J, et al. Cáncer de la vesícula biliar. Manejo de pacientes con invasión de la túnica muscular. *Rev Méd Chi* 2004; 132:183-8.
- Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001; 88:675-8.
- Donohue J. Present status of the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8:530-4.
- Foster J, Hoshi H, Gibbs J, Iyer R, Javle M, Chu Q, et al. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:833-40.
- Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, Noshiro H, Nagai E, Yamaguchi K, et al. Surgical treatment

- of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 600-7.
22. Coburn T, Cleary S, Tan J, Law C. Surgery for gallbladder cancer: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 2008; 207:371-82.
 23. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder: An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215:326-31.
 24. Suzuki J, Yokoi Y, Kurachi K, Inaba K, Ota S, Azuma M, et al. Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas. *World J Surg* 2004; 28:160-5.
 25. Reid K, Ramos-De la Medina A, Donohue J. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 671-81.
 26. Aramaki M, Matsumoto T, Shibata K, Himeno Y, Yada K, Hirano S, et al. Factors influencing recurrence after surgical treatment for T2 gallbladder carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1609-11.
 27. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Study Group of Surgical Adjuvant Therapy for Carcinomas of the Pancreas and Biliary Tract. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685-95.