

GASTROENTEROLOGIA

**CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR
(Revisión bibliográfica)**

Yerlin María Campos Medina *
Iván Brenes Reyes **

S U M M A R Y

The cancer of the biliary route is infrequent, but it is of the high mortality and badly prognosis, situation that increases by the difficulty which they have the doctors to make his diagnosis, since this it occurs like an unexpected finding during a surgery to clear the biliary litos.

I N T R O D U C C I Ó N

Las neoplasias de la vía biliar son infrecuentes y se asocian a una alta mortalidad y mal pronóstico. El CVB representa el 3% de los tumores malignos, y ocupa el quinto lugar en orden de frecuencia dentro de las neoplasias malignas del aparato digestivo, después de es-

tómago, colon, recto y esófago, (Potente, et al. 1994), (Wanebo, 1993). El cáncer de la vesícula biliar es difícil de diagnosticar. Se encuentra generalmente como un hallazgo inesperado durante la cirugía para quitar los cálculos biliares. La incidencia de CVB es extremadamente variable según las regiones geográficas y los grupos étnico-raciales, con un margen de incidencia anual que oscila entre 2-13/100.000 habitantes, (Diehl, 1990). Las tasas más altas de incidencia se registran en Chile, habitantes del noreste de Europa, Israel, indios americanos y americanos de origen mexicano; recientemente se ha comunicado que el CVB es la principal causa de

muerte por cáncer entre las mujeres de Chile (Roa I, 1993). Las tasas más bajas se han observado en habitantes de raza negra de Zimbawe y América y en países como España e India. La edad de presentación más común se encuentra entre los 65-75 años, estimándose que aproximadamente el 90% de los pacientes tienen más de 50 años, (Marijuán, et al. 1992). Es más frecuente en el sexo femenino, con proporciones variables que oscilan entre 1,5 y 11:1 (Gers, 1961) esta preponderancia se ha justificado en la mayor incidencia de coleditiasis en la población femenina, factor que se asocia con mucha frecuencia al CVB.

* Medina, Medicina General, Puerto Viejo de Sarapiquí.

** Residente Cirugía General, Hospital San Juan de Dios

Factores de Riesgo

Aproximadamente el 99% de los tumores malignos de la vesícula biliar se originan en el epitelio y de ellos, el 95% son adenocarcinomas. Se han estudiado algunos factores de riesgo estrechamente vinculados con el CVB que intervendrían de forma variable en su patogenia. "La litiasis tiene una fuerte asociación con el cáncer de vías biliares", aunque no se ha podido demostrar una relación causa efecto absoluta, se trata del principal factor de riesgo vinculado con el CVB (Zatonski, et al. 1993). Un estudio mostró que los pacientes con litiasis tenían un riesgo relativo de 2,4 de cáncer de vías biliares si el lito tenía un tamaño de 2 a 2,9cm y un riesgo relativo de 10,1 si este medía 3 o mas centímetros, (Diehl, 1983). La litiasis desencadenaría una respuesta inflamatoria continua con liberación de factores de crecimiento (promotores tumorales). Estos ejercerían su efecto sobre un epitelio previamente dañado por agentes que producen alteraciones en genes como p-53, el K-ras, el Bcl-2, el MAPK y otros. Los portadores crónicos de *Salmonella typhi* y *paratyphi* tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasia; otros microorganismos como *Clostridium* aislado en la bilis de pacientes portadores de litiasis, parecen ser responsables de la producción de sustancias carcinogénicas (Welton, et al. 1979) (England, et al. 1977).

La hipótesis de la litiasis asociada a inflamación como causante de cáncer de vías biliares, es favorecida por la observación de que en vesículas resecaadas con estas alteraciones el 83, 13,5 y 3.5 % presenta displasia, hiperplasia atípica y carcinoma in situ, lesiones consideradas precursoras del cáncer invasor. (Albores, et al. 1980). Asimismo, se ha evidenciado una relación más estrecha con los cálculos de colesterol (hasta el 70% de los hallados en pacientes con CVB son de este tipo), y con el tiempo de evolución de la colelitiasis. (Diehl, 1983). Estudios autópsicos han puesto de manifiesto que el riesgo de desarrollar CVB en pacientes con colelitiasis es del 1%; por otro lado, la incidencia de CVB en una población de portadores de litiasis oscila entre el 0,3 y el 3%. Ambas referencias son demasiado bajas como para considerar la litiasis como el único factor carcinogénico directo. (Hart, et al. 1971). Por otro lado tanto la vesícula de porcelana que resulta de la calcificación sobre una inflamación crónica, como la unión pancreatobiliar anómala que produce inflamación crónica, están asociadas a mayor riesgo de cáncer de vesícula. (Curley, 2000). Los adenomas de vesícula biliar se describen como hallazgos incidentales entre el 0,15 y el 8% de las colecistectomías (Kozuka, et al. 1982). El tamaño se ha relacionado directamente con potencial de malignización, por lo que aquellos adeno-

mas identificados en estudios ecográficos < 1 supondrán indicación de colecistectomía. De forma esporádica se ha comunicado asociación del CVB con la colitis ulcerosa, algunas formas de parasitosis y el humo del tabaco.

Anatomía patológica

La gran mayoría de las neoplasias de la vesícula biliar son adenocarcinomas (95-98%), siendo las formas bien o moderadamente diferenciadas el 75-80% de las mismas. El único tipo histológico con un significado pronóstico claramente favorable en cuanto a supervivencia se refiere, es el adenocarcinoma papilar, siendo los carcinomas "oat cell" y los adenoescamosos las formas de peor pronóstico. Otros tipos histológicos, de presentación casi excepcional, serían: carcinoma escamoso puro; tumor de células granulosas; rhabdomyosarcoma embrionario; carcinoide; carcinosarcomas, y tumores de estirpe hematopoyético o linfático (Gers, 1961). El tiempo medio de progresión de las lesiones precursoras a cáncer invasivo se ha estimado en 15 años (5 años entre la displasia y el carcinoma in situ y 10 años más entre el cáncer in situ y el invasivo). La mayor parte de los CVB se localizan en el fondo vesicular (60%), seguido por orden de frecuencia del cuerpo (30%) y cuello (10%); en algunos casos se afecta la vesícula biliar en su totalidad. (Ramírez, et al. 2002).

Los tumores de la vesícula biliar

pueden clasificarse, según su aspecto macroscópico, en infiltrantes (más frecuentes), papilares o nodulares, en función de la forma de crecimiento en el interior de la vesícula biliar. (Sumiyoshi, et al. 1991). La diseminación tumoral del CVB va a ser temprana tanto por extensión directa al hígado como a otros órganos adyacentes. Estos tumores tienden más a la invasión regional que intraperitoneal o a distancia fuera del abdomen, siendo el hígado el órgano más frecuentemente afectado (entre el 40 y el 60%), tanto en invasión por contigüedad como metastásica. La vía más importante por la que el CVB produce metástasis hepáticas es la expansión angiolinfática a través de los pedículos portales glissonianos desde las propias áreas de infiltración hepática directa (Ohtsuka, et al. 1998).

D IAGNÓSTICO

Los síntomas de presentación del CVB son poco específicos y difíciles de diferenciar desde el punto de vista clínico de otras patologías más prevalentes, como el cólico biliar o la colecistitis crónica, motivo por el que es difícil de sospechar de forma preoperatoria. El curso de la enfermedad es generalmente muy rápido y salvo casos aislados, la mayoría tienen una evolución inferior a un año. El síntoma que se presenta con más frecuencia es el dolor (55-95% según

las series), que va a ser visceral, sordo, profundo, persistente, sin exacerbaciones y adscrito al hipocondrio derecho; estas características permiten diferenciarlo del dolor agudo, espasmódico y remitente del cólico biliar. Los otros síntomas que suelen presentar son ictericia (13-50%) y un síndrome tóxico paraneoplásico bastante acusado (7-77%), ambos indicativos de enfermedad tumoral avanzada. Asimismo, la presencia de una masa palpable en hipocondrio derecho relacionada con CVB va a reflejar irreseabilidad tumoral en un alto porcentaje de los casos. (North, 1998). La ictericia se considera indicador de extensión de vecindad y casi siempre de infiltración de la vía biliar, circunstancia que implica un pésimo pronóstico. Los niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA19-9 han sido estudiados como marcadores de cribado potenciales en el CVB, aunque no son específicos. La medición de valores de CEA mayor de 4 ng/ml tiene un 93% de especificidad para el diagnóstico CVB si se comparan con valores de casos controles en pacientes sometidos a cotecistectomía por patología benigna de la vía biliar; no obstante, la sensibilidad es sólo del 50%. (Strom, et al. 1990). El antígeno sérico más utilizado en la práctica clínica y de más valor para el CVB es el CA 19-9, sintetizado por las células del epitelio ductal biliar y pancreático en condiciones normales,

alcanzando los valores más altos en neoplasias pancreáticas; la cuantificación de valores de CA19-9 mayor de 20 U/ml tiene una sensibilidad del 79,4% y una especificidad del 79,2%, siendo por ello de gran utilidad en casos de hallazgos radiológicos ambiguos o indeterminados, (Ritts, et al, 1999).

Diagnóstico por imagen

La ecografía abdominal es el método de imagen diagnóstica inicial, Asimismo, la ecografía es muy sensible para detectar dilatación de la vía biliar intra y/o extrahepática y la presencia de lesiones metastásicas hepáticas o infiltración directa del parénquima de los segmentos IVb y V. La ecografía Doppler color es una exploración no invasiva que permite estudiar los flujos arteriales y portales de los elementos del hilio hepático; a medida que se adquiere experiencia va desplazando a la arteriografía en la identificación de pacientes no resecables por invasión tumoral de estas estructuras. En combinación con la ecografía convencional puede llegar a detectar la invasión portal en hasta el 83-86% de los casos. La tomografía axial computarizada (TAC) es el método más sensible y rentable para estudiar los casos en los que se sospecha CVB. Permite además, valorar la profundidad de la infiltración del parénquima hepático en los cánceres avanzados de localización fúndica, así como la

presencia de lesiones metastásicas intrahepáticas y su localización; en caso de CVB infundibular que infiltra la vía biliar principal, detecta con muy alta sensibilidad la dilatación del sistema biliar intrahepático y el nivel topográfico de bloqueo del mismo. La TAC también es de gran utilidad en el diagnóstico preoperatorio de las metástasis ganglionares de CVB, circunstancia que puede contraindicar la cirugía o alterar la táctica quirúrgica

Un ganglio invadido se define en la TAC como una masa de partes blandas con diámetro antero-posterior de al menos 1 cm que muestra anillo de captación o bien realce heterogéneo. (Ramírez, et al. 2002). De forma global, sólo un 38-40% de los ganglios histológicamente afectados serán identificados por la TAC. (Ohtani, et al. 1993). Antes del uso rutinario de la ecografía y la TAC, las tasas de diagnóstico preoperatorio de CVB estaban en torno al 8%, y sólo eran de utilidad los estudios radio-lógicos simples y la colecistografía oral o intravenosa. Con la introducción en los años 80 de ambas pruebas de imagen, el porcentaje ha aumentado hasta el 75-88%; sin embargo, no parece que este marcado aumento se haya acompañado de una mejora en los resultados terapéuticos y tasas de supervivencia para el CVB diagnosticado de forma preoperatoria. (Chijiwa, et al. 1991).

T RATAMIENTO

Resección quirúrgica

En la actualidad la resección quirúrgica radical con intención curativa supone el único medio de obtener tasas de supervivencia en los pacientes con CVB. La resección radical persigue la ausencia de tumor residual tras la resección quirúrgica; se han establecido tres categorías en función del resultado: RO (ausencia de tumor residual micro y macroscópico); R1 (presencia de tumor residual microscópico), y R2 (presencia de tumor residual macroscópico). La resección radical RO será posible realizarla en un porcentaje variable de pacientes que oscila entre el 20 y el 50%; esta variabilidad depende de la selección preoperatoria de los enfermos que van a ser sometidos a laparotomía y de la propia experiencia del cirujano. Los criterios de irresecabilidad del CVB son los siguientes: mala condición general del paciente (paciente no operable); presencia de metástasis hepáticas, peritoneales o a distancia; afección extensa del tronco principal de la vena porta o de la arteria hepática, y afección bilateral de ambas ramas portales o arteriales. Asimismo, los pacientes con sospecha preoperatoria de CVB deben someterse a cirugía abierta con intención curativa y radical en un solo tiempo; igualmente, aquellos en los que el CVB se descubre de forma intraoperatoria durante el procedimiento la-

paroscópico deben ser convertidos a cirugía abierta para llevar a cabo la intervención definitiva con intención curativa. (Barlett, et al. 1996).

QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Quimioterapia

La quimioterapia se ha usado como terapia coadyuvante en el CVB resecado o como paliación del CVB no resecable, y en ninguno de los casos se ha logrado aumentar la supervivencia. Diversos estudios cooperativos han examinado el papel de la mitomicina C (en bolos), 5-fluorouracilo, adriamicina y nitrosureas, solos o en combinación, con comunicaciones aisladas de mínimas respuestas (Taal, et al. 1993). También se ha usado la terapia regional intraarterial con mitomicina C, con tasas globales de respuesta del 48% y un incremento de la mediana de supervivencia de 5 a 14 meses en relación con cohortes históricas de control. (Makela, et al. 1993).

Radioterapia

Los distintos modelos de aplicación de radioterapia (externa, intraoperatoria e interna, esta última usando dispositivos insertados por vía percutánea o endoscópica que liberan la radiación localmente mediante agujas de iridio-192 o de cobalto-60) se han usado como tratamiento paliativo para el CVB

localmente avanzado y no resecable; los resultados sugieren que podría aumentar la sobrevida, aunque el beneficio es escaso (de 6 a 8 meses en la mediana de supervivencia). No obstante, es bien tolerada y parece que podría ser útil para mejorar los síntomas en pacientes seleccionados. (Houry, et al. 1989). Por otro lado, se han publicado dos series de cirugía asociada a radioterapia intraoperatoria para CVB avanzado, con tasas de sobrevida de 10,3% a 3 años en uno de ellos. El desarrollo de esta línea terapéutica podría aportar calidad y cantidad de vida a los pacientes con CVB localmente avanzado. (Busse, et al. 1991).

MORBIMORTALIDAD

Debido a la complejidad técnica, tiempo quirúrgico empleado y a la eventual necesidad de derivados sanguíneos, la cirugía con intención curativa del CVB se acompaña de una morbilidad postoperatoria no despreciable, con tasas que oscilan entre el 5-54%. Las complicaciones más frecuentes serán fístulas biliares, insuficiencia hepática leve-moderada, absceso intraabdominal e insuficiencia respiratoria. La mortalidad postoperatoria de los casos operados y resecados oscila, en función de las series, entre el 0 y el 21%, siendo mayor cuando se realizan resecciones hepáticas mayores y resecciones de la vía biliar.

SUPERVIVENCIA

La supervivencia a 5 años de los pacientes con CVB a los que se les realiza cirugía radical curativa adecuada en función de su estadio tumoral se sitúa entre el 14 y el 20% en las series más recientes publicadas. (Donohue, et al. 1990). Asimismo, el factor pronóstico más importante para conseguir una supervivencia prolongada es la radicalidad de la resección quirúrgica; otros factores que se han identificado en los diversos trabajos publicados en la bibliografía son: ausencia de afección ganglionar; grado de infiltración parietal; estadio TNM y Nevin; grado histológico de diferenciación tumoral, y diagnóstico postoperatorio del CVB o CVB incidental.

R E S U M E N

El cáncer de la vía biliar es infrecuente, pero es de alta mortalidad y mal pronóstico, situación que aumenta por la dificultad que tienen los médicos para realizar su diagnóstico, ya que este se da como un hallazgo inesperado durante una cirugía para quitar los litos biliares.

R I B L I O G R A F Í A

44. Albores-Saavedra J, et al. The precursor lesion of invasive gallbladder carcinoma. Hiperplasia, atypical hiperplasia, and carcinoma in situ. *CANCER*. 1980; 45:919-27.

28. Barlett DL, et al. Long terms results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg*. 1996; 224:639-46.

29. Barlett DL, Fong Y. Tumors of the gallbladder. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. *Surgery of the liver and biliary tract*. (vol.I). 1st. ed. 1994. Edinburgh: W.B. Saunders, 2000; p. 993-1051.

30. Busse PM, et al. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg*. 1991;15:352-6.

31. Chijiwa K, et al. Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on the preoperative diagnosis of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg*. 1991; 15: 322.7.

32. Curley, et al. "The Gallbladder" in *Cancer Medicine*. London; 5th edition 2000, pág 1415-21.

33. Diehl, AK. Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. *JNCI*. 1990; 65:1209-13.

34. Diehl, A.K. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA*; 250: 2323-6, 1983.

35. Donohue, et al. Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome? *Arch Surg*. 1990; 125:237-41.

36. England DM, Rosenblatt JE. Anaerobes in human biliary tracts. *J Clin Microbiol*. 1977; 6:494.

37. Fleming, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott & Company, 1997.

38. Fong, et al. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior non-curative resection. *Ann Surg*. 2000; 232: 557-69.

39. Gers PH. Primary carcinoma of the gallbladder: a thirty years summary. *Ann Surg*. 1961; 153:369-72.

40. Hart J, et al. Cholelithiasis in the aetiology of the gallbladder neoplasms. *Lancet*. 1971; 1:1151-3.

41. Houry S, et al. Gallbladder carcinoma: role of radiation therapy, *Br J Surg*. 1989; 76:448-50.

42. Kozuka S, et al. Relation of adenoma to carcinoma of the gallbladder. *Cancer*. 1982; 50:2226-34.

43. Makela JT, Kairaluoma MI. Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin C for gallbladder cancer. *Br J Surg*. 1993; 80:912-5.

18. Marijuán, et al. Carcinoma primario de vesícula biliar. Revisión de 41 casos. *Rev Esp Enf Digest.* 1992; 82:169-71.
19. North JH, et al. Prognostic factors for adenocarcinoma of the gallbladder: an analysis of 162 cases. *Ann Surg.* 1998; 64:437-40.
20. Ohtani T, et al. Carcinoma of the gallbladder: CT evaluation of lymphatic spread. *Radiology.* 1993; 189:875-80.
21. Ohtsuka M, et al. Routes of hepatic metastases of gallbladder carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1998; 109:62-8.
22. Potente F. et al. Il carcinoma della colecisti. La nostra esperienza. *Minerva Chir.* 1994; 49:787-90.
23. Ramírez, et al. Actualizaciones del diagnóstico y tratamiento del Cáncer de vesícula biliar. *Cir Esp.* 2002; 71(2):102-11.
24. Ritts, et al. Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease? . *Pancreas.* 1999; 9:707-16.
25. Roa I, et al. DNA content in gallbladder carcinoma: a flow cytometric study of 96 cases. *Histopathology.* 1993; 23:459-64.
26. Strom BL, et al. Serum CEA and CA 19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Intl J Cancer.* 1990; 45:821-4.
27. Sumiyoshi, et al. Pathology of the carcinoma of the gallbladder. *World J Surg.* 1991; 15:315-21.
28. Taal BG, et al. Phase II trial of mitomycin C (MMC) in advanced gallbladder and biliary tree carcinoma. An EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group study. *Ann Oncol.* 1993; 1:607-9.
29. Wanebo, et al. Carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol.* 1993; 3(Supl): 134-9.
30. Welton, et al. Association between cancer and typhoid carrier state. *Lancet.* 1979;1:791-4.22.
31. Zatonski, et al. Descriptive epidemiology of gallbladder in Europe. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1993; 119:165-71.