

## CÁNCER TEMPRANO DE LA VESÍCULA BILIAR. TRATAMIENTO Y SOBREVIDA A LARGO PLAZO\*

Drs. Jaime Castillo K.<sup>1</sup>, Attila Csendes J.<sup>1</sup>, Juan Carlos Díaz J.<sup>1</sup>,  
Alexandre Sauré M.<sup>1</sup>, Matías Guajardo B.<sup>1</sup>, Hans Lembach J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Santiago, Chile.

### Abstract

#### Survival of patients with early gallbladder cancer

**Background:** Advanced gallbladder cancer has a high mortality. Therefore, this tumor should be diagnosed and treated in early stages. **Aim:** To analyze the survival rates of patients with an early gallbladder cancer. **Material and Methods:** Retrospective analysis of medical records of patients with early gallbladder cancer diagnosed until 2003. From that date, all patients with gastrointestinal cancer were registered in a prospective record. Patients with early gallbladder cancer defined as Tis (Carcinoma *in situ*), T1A (Tumor invades lamina propria) and T1B (Tumor invades muscular layer), were included in this analysis. **Results:** Eighty patients aged 31 to 87 years (74% women) were analyzed. The diagnosis was made during surgery in two patients and during the pathological study in the rest. All 24 patients with Tis tumors were alive after 96 months of follow up. Only one of 16 patients with T1A tumors died of unknown causes. Among the 40 patients with T1B tumors, 24 were re-operated and survival was over 90%. **Conclusions:** This group of patients with early gallbladder cancer had a five years survival over 90%. In patients with muscle involvement does not seem necessary to extend the surgery.

**Key words:** Gallbladder cancer, survival, early stage.

### Resumen

**Introducción:** Dada la elevada mortalidad del cáncer vesicular en etapas avanzadas, lo ideal es diagnosticarlo y tratarlo en una etapa temprana de la enfermedad. **Objetivo:** Analizar la supervivencia de pacientes con carcinoma temprano de la vesícula biliar y el impacto de una eventual re-operación. **Material y Método:** Se incluyen en el estudio 80 pacientes con cáncer temprano, siendo la mayoría (65 pacientes) parte de un estudio prospectivo desde mayo de 2004 hasta febrero de 2013. Fueron divididos en 3 grupos: a) carcinoma *in situ* T1s; b) carcinoma mucoso T1a; c) carcinoma muscular T1b. Seguimiento en el 100% de los casos. **Resultados:** El diagnóstico de carcinoma temprano se hizo en 2 pacientes durante la cirugía, en el resto fue un hallazgo del estudio histo-patológico. Los 24 pacientes con carcinoma *in situ* estaban vivos a los 96 meses de seguimiento. De los 16 pacientes con carcinoma mucoso, sólo 1 (6%) falleció sin conocerse la causa. Entre los 40 pacientes con cáncer muscular, hubo 24 que no se reoperaron y 16 reoperados. Los resultados anatómicos

\*Recibido el 2 de enero de 2014 y aceptado para publicación el 14 de abril de 2014.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Correspondencia: Dr. Jaime Castillo K.  
castillo\_koch@yahoo.com

patológicos fueron similares y la sobrevida de ambos grupos fue superior al 90%. **Conclusión:** En pacientes con carcinoma de la vesícula biliar *in situ* y hasta la mucosa, la colecistectomía logra sobrevida mayor del 95% a largo plazo. En pacientes con carcinoma muscular, ésta se acompaña de una sobrevida mayor a 90% a 5 años y no parece justificarse ampliar la cirugía.

**Palabras clave:** Cáncer temprano, vesícula biliar, cáncer mucoso, cáncer muscular.

## Introducción

El carcinoma de la vesícula biliar constituye la segunda causa de muerte por tumores malignos en la mujer chilena<sup>1-3</sup>, manteniendo una tasa de 11,3 fallecidos por 100.000 habitantes. Esto equivale a más de 1.500 mujeres fallecidas en un año. Una de las medidas para bajar esta cifra es diagnosticar este cáncer en etapas más precoces. El cáncer temprano de la vesícula corresponde al carcinoma *in situ* (TiS), el que compromete la mucosa hasta la lámina propia (T1a) y al que compromete hasta la capa muscular (T1b).

El propósito del presente estudio fue evaluar las características clínicas y anátomo-patológicas de un grupo de pacientes con carcinoma temprano de la vesícula biliar, como también determinar la sobrevida a largo plazo, comparando nuestros resultados con los publicados por otros autores nacionales.

## Material y Método

### 1. Pacientes estudiados

El grupo corresponde a un total de 80 pacientes con cáncer temprano de la vesícula biliar entre enero de 1998 y febrero de 2013. Hasta el año 2003 los análisis eran retrospectivos y desde la creación de la Unidad de Oncología Quirúrgica en nuestro Departamento el año 2004<sup>4</sup>, todos los pacientes oncológicos se ingresan en forma prospectiva en una plantilla Excel con todos los datos completos y son sujetos a un estricto control posterior por la enfermera universitaria a cargo. Esto permite conocer con mucho detalle la evolución alejada y la sobrevida. Se excluyeron pacientes con carcinoma hasta la subserosa (T2) o etapas posteriores.

### 2. Estudio anátomo-patológico

Cada vesícula extirpada es procesada en su totalidad en cortes seriados y mapeados adecuadamente una vez pesquisado el carcinoma por el Departamento de Anatomía Patológica del hospital.

### 3. Seguimiento

Cada paciente es ubicado y controlado una vez por año por la Unidad de Oncología. Además se dispone de los certificados de defunción conociendo de esta manera la fecha exacta del fallecimiento.

### 4. Análisis estadístico

Para la prueba de significación estadística, se empleó el Test del  $\chi^2$ , tomando un  $p < 0,05$  como significación estadística. La sobrevida actuarial se calcula según el método de Kaplan-Meier.

### 5. Definiciones

Se empleó la clasificación propuesta por la 6<sup>th</sup> American Joint Commission on Cancer del año 2003<sup>5</sup>, que divide al carcinoma temprano en 3 subgrupos:

a.- T1S = carcinoma *in situ*.

b.- T1a = tumor invade mucosa hasta la lámina propia.

c.- T1b = tumor invade la capa muscular.

Esto comprende al estadio 0: TiS, N0, M0 o al estadio IA: T1, N0, M0.

## Resultados

Hubo un total de 80 pacientes con carcinoma temprano de la vesícula biliar, correspondiente a 59 mujeres (74%) y 21 hombres, con una edad promedio de 56 años. No hubo diferencias significativas entre los 3 subgrupos analizados (Tabla 1).

Entre el 8 y 12% de los pacientes eran asintomáticos, siendo el cólico biliar el síntoma que motivó la operación en un 90% mientras que ictericia se observó en cerca de 8 a 10% por coledocolitiasis asociada (Tabla 2). Colecistolitiasis estaba presente en el 100% de los casos.

En ningún paciente se sospechó el diagnóstico en el preoperatorio. Durante la operación se planteó

**Tabla 1. Cáncer temprano de vesícula biliar. N = 80**

	TiS n = 24	T1A n = 16	T1B n = 40	p
Edad x				
Años	53,7	58,6	58,4	n.s.
Rango	35-81	31-87	31-80	
Género				
F	19 (79%)	11 (73%)	29 (73%)	n.s.
M	5	5	11	
Asintomáticos	8%	12%	12%	n.s.
Colecistolitiasis	100%	100%	100%	

**Tabla 2. Síntomas cáncer temprano de vesícula biliar. N = 80**

	TiS n = 24	T1A n = 16	T1B N = 40	p
Cólico	92%	88%	93%	NS
Ictericia	8%	12%	7%	NS
Sintomáticos	92%	88%	88%	NS

**Tabla 4. Cáncer temprano vesícula biliar. N = 80**

Evolución postoperatoria	TiS n = 24	T1a n = 16	T1b n = 40
Morbilidad	0	2 (12%)	2 (5%)
Hemoperitoneo		1	
Fístula biliar		1	
Infección sitio qx.			1
Absceso subfrénico			1
Mortalidad	0	0	0

la posibilidad de un carcinoma en sólo 2 pacientes (2,5%) que se convirtieron a cirugía laparotómica. En el resto el diagnóstico preciso se realizó con el estudio anátomo-patológico de la pieza extirpada.

La operación primaria (Tabla 3) fue una colecistectomía laparoscópica en 59 pacientes (74%), mientras que en 21 pacientes se convirtió a un abordaje laparotómico o se realizó de inicio por vía laparotómica, ya sea por presencia de coledocolitiasis, fístula colecisto duodenal, esófago de Barrett, acalasia, etc. Reoperación para completar una cirugía oncológica se realizó con 19 pacientes, en especial en el 40% de los casos con un T1b, usualmente 1 a 2 meses posterior a la cirugía inicial. La evolución postoperatoria fue sin incidentes en 95% y no hubo mortalidad postoperatoria. Las complicaciones postoperatorias fueron 1 hemoperitoneo, 1 fístula biliar externa y 2 infecciones localizadas (Tabla 4).

En la Tabla 5 se muestra el resultado de los hallazgos clínicos y anátomo-patológicos en los 3 subgrupos de pacientes. No se evidenció infiltración del hígado o lecho de la vesícula en ninguno.

Sólo en 1 paciente se comprobó una infiltración del conducto cístico.

El análisis histológico de los linfonodos reseca- dos se aprecia en la Tabla 6. Hubo sólo un linfonodo con metástasis en el grupo de carcinoma mucoso.

El seguimiento de los pacientes (Tabla 7) fue de 100% con un promedio de 96 meses (12-219). Los 24 pacientes con carcinoma *in situ* estaban vivos

**Tabla 3. Cáncer temprano de vesícula biliar**

Operaciones	TiS n = 24	T1a n = 16	T1b n = 40
Operación inicial			
Laparoscópica	19	11	29
Laparotómica	5	5	11
Reoperación	0	3 (19%)	16 (40%)
Tiempo (meses)	1,2 (1-2)	1,4 (1-2)	

**Tabla 5. Cáncer temprano de vesícula biliar**

Análisis histológico	TiS n = 24	T1a n = 16	T1b n = 40
Resección hepática	0	3 (19%)	16 (40%)
IVb + V			
Infiltración lecho vesicular (+)	0	0	0
Infiltración vía biliar	0	0	1 (2%) conducto cístico

**Tabla 6. Cáncer temprano de vesícula biliar**

Análisis linfonodos	TiS	T1a	T1b
n linfonodos reseca- dos	5	48	137
n linfonodos positivos	0	1 (2%)	0

**Tabla 7. Cáncer temprano de vesícula biliar**

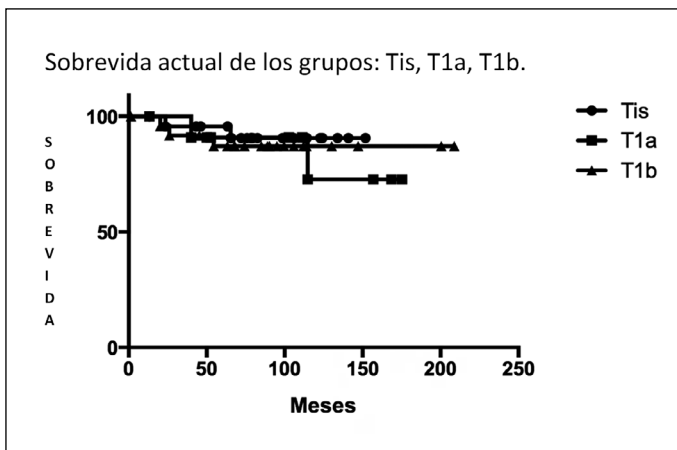
Seguimiento	TiS n = 24	T1a n = 16	T1b n = 40
Seguimiento	100%	100%	100%
Control alejado meses	87	105	98
Rango	(14-152)	(13-175)	(12-219)
% sobre 60 meses	88	69	70

**Tabla 8. Cáncer temprano de vesícula biliar**

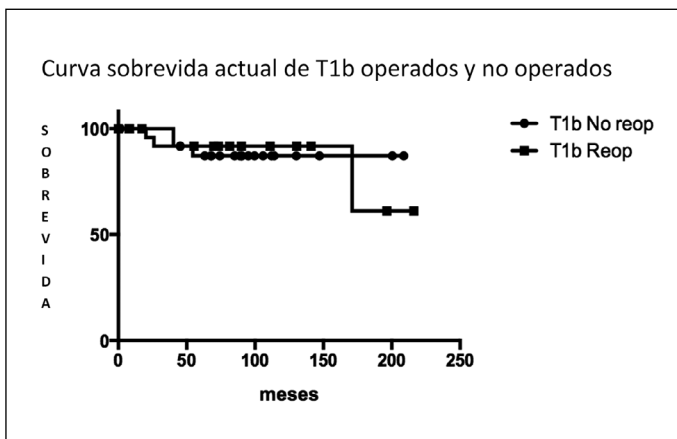
Sobrevida	TiS n = 24	T1a n = 16	T1b n = 40
Vivos	24 (100%)	15 (94%)	37 (92,5%)
Fallecidos	0	1 (6%)	3 (7,5%) - Carcinomatosis peritoneal - Metástasis hepáticas

**Tabla 9. Cáncer temprano de vesícula biliar**

Etapa T 1b n = 40	No operados n = 24	Re-operados n = 16
n linfonodos resecaados/positivos	28/0	109/0
Infiltración vía biliar	1 (cístico)	0
Infiltración lecho hepático	0	0
Sobrevida global	22 (92%)	15 (94%)
Fallecidos	2 (1 desconocido) 1 carcinomatosis peritoneal	1 (metástasis peritoneal)
Seguimiento (meses)	98	92



**Figura 1.** Sobrevida a largo plazo de pacientes con cáncer temprano de la vesícula biliar.



**Figura 2.** Sobrevida a largo plazo de pacientes con carcinoma hasta la capa muscular de la vesícula biliar.

al control alejado (Tabla 8). Sólo uno (6%) de los casos con cáncer mucoso falleció a los 40 meses de operado, sin conocerse claramente la causa. Entre los 40 pacientes con cáncer muscular, 3 fallecieron (7,5%); uno a los 20 meses por carcinomatosis peritoneal, uno a los 40 meses por metástasis hepática y uno a los 26 meses por causa desconocida.

Al separar los 40 pacientes con cáncer muscular en re-operados o no, en la Tabla 9 se aprecia que hubo 24 que no se reoperaron y 16 re-operados. Los resultados de los hallazgos anatómopatológicos fueron similares y la sobrevida en ambos grupos fue superior al 90% con un seguimiento promedio de 95 meses.

La Figura 1 muestra la sobrevida muy alejada de los 3 grupos. Los resultados del seguimiento hasta 200 meses muestran sobrevida muy similar entre Tis y T1a, mientras que pacientes con T1b tienen una menor sobrevida pero no estadísticamente diferente ( $p > 0,7$ ). La Figura 2 señala la sobrevida comparada con pacientes T1b re-operados o no. Los resultados alejados son enteramente similares, sin diferencias significativas ( $p > 0,9$ ).

**Discusión**

Los resultados del presente estudio sugieren en primer lugar que el cáncer de la vesícula biliar diagnosticada en una etapa temprana, tiene por lo menos 90% de sobrevida a 5 años. En segundo lugar, los resultados obtenidos no justifican una re-operación o re-cirugía en pacientes con cáncer hasta la capa muscular (T1b), pese a tener una menor sobrevida no estadísticamente significativa.

El carcinoma de la vesícula biliar es un tumor muy frecuente en las mujeres chilenas con una tasa de mortalidad cercana a 11,3 x 100.000 mujeres<sup>2,3,6</sup>. Al realizar colecistectomía rutinaria en pacientes con colestolitisias, la incidencia global de carcinoma vesicular es cercana al 3%<sup>7-11</sup>. Este hallazgo incidental de carcinoma de la vesícula es muy importante, ya que en este grupo el cáncer temprano ocurre entre

el 20 a 30% de los casos<sup>11-14</sup>, contrastando con la incidencia de cáncer temprano en pacientes que llegan a la cirugía con el diagnóstico preoperatorio de carcinoma, en cuyo caso la incidencia con un tumor temprano es menos del 5%<sup>8,9,15-18</sup>. La importancia de este hallazgo radica en que en la literatura nacional se describe una supervivencia a 5 años de hasta 90% en estos pacientes<sup>9,12-15,18-20</sup>. Nuestros resultados confirman estos reportes previos y corresponden a la mayor casuística chilena después de los trabajos publicados por De Aretxabala y Roa<sup>12,19-21</sup>.

El cuadro clínico es enteramente similar a los pacientes con colelitiasis, siendo asintomáticos sólo el 10%, por lo que es imposible diagnosticar este cáncer antes de la intervención quirúrgica. De hecho, sólo en el 2,5% de nuestros pacientes se sospechó la presencia de un carcinoma, cifra similar al 5% reportado por De Aretxabala<sup>21</sup>.

Una vez completado el estudio anatomopatológico, el carcinoma temprano se divide en 3 grupos: carcinoma *in situ*, carcinoma de la capa mucosa y carcinoma de la capa muscular. La vesícula biliar no tiene submucosa. En los 2 primeros grupos no hay ninguna duda que la cirugía fue completamente curativa sólo con la colecistectomía laparoscópica y se obtiene una supervivencia a 5 años mayor a 95%, por lo que no requieren de otra intervención oncológica o quirúrgica. Por el contrario, pacientes en etapa T1b han generado controversia. En la literatura internacional se ha descrito hasta 16% de compromiso linfático y supervivencia cercana de 70%<sup>22,23</sup>, pero la mayoría de los autores concluyen que la simple colecistectomía es suficiente como terapia definitiva en estos casos<sup>24-27</sup>. En Chile, De Aretxabala y Roa han llegado a conclusiones similares<sup>21,28</sup> a lo reportado también por nuestro grupo<sup>2,18</sup>. Estos resultados llegaron a formular un consenso nacional respecto al manejo del carcinoma de la vesícula biliar<sup>1</sup>. Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman esta política.

En el presente estudio no se apreció ninguna ventaja sustantiva al realizar una re-operación que incluía segmentectomía hepática IVb y V más disección linfonodal en pacientes etapa Ib, ya que la supervivencia fue enteramente similar. La indicación de la re-intervención en pacientes con un cáncer muscular en la biopsia diferida fue por dos motivos; el primero, debido a que en la biopsia de la colecistectomía laparoscópica no se informaba el ganglio cístico y por ende se desconocía el estadio linfonodal para la adecuada clasificación; el segundo motivo, fue la aceptación y la solicitud del paciente a ser re-intervenido una vez explicado extensamente los beneficios y riesgos de la colecistectomía extendida (hepatectomía segmentaria IVb y V, con disección linfonodal).

La discusión de si la colecistectomía preventiva disminuye la incidencia de cáncer vesicular está aún en evaluación. Hay evidencias que así lo sugieren<sup>2,16</sup>. En nuestro país aún no se ha evaluado el impacto de la política del AUGE en la colecistectomía preventiva de pacientes entre 35 y 49 años. Un estudio reciente<sup>11</sup> del grupo de Valdivia no encontró un mayor impacto de esta política y sugería prolongar la edad hasta 55 años. Falta evaluar científicamente este tópico.

En conclusión, el carcinoma temprano de la vesícula biliar se diagnostica en la inmensa mayoría después de la colecistectomía. La supervivencia en estos pacientes es altísima, sobre 90% a 5 años. No se justifica una re-operación en pacientes etapa T1b, es decir, con infiltración tumoral hasta la capa muscular.

## Referencias

1. De Aretxabala X. Cáncer vesícula biliar: consideraciones luego del consenso. *Rev Chil Cir.* 2007;59:472-5.
2. De Aretxabala X, Maluenda F. Cáncer de vesícula biliar. *Rev. Hosp Clínico U. Chile* 2005;16:5-13.
3. Andía M, Gederteni A, Fureccio C. Cáncer de vesícula biliar: tendencias y distribución del riesgo en Chile. *Rev Med Chile.* 2006;134:565-74.
4. Cortés S, Csendes A, Yarmuch J. Resultados de la unidad de oncología del Departamento de Cirugía de un hospital universitario (2004-2010). *Rev Chil Cir.* 2011;5:534-7.
5. AJCC Cancer Staging Manual: American Joint Commission on Gallbladder Cancer, 6th Editor Philadelphia, Lippincott Ravers, 2003.
6. Candia M, Genderlivi A, Fureccio C. Cáncer vesícula biliar. Tendencias y distribución del riesgo en Chile. *Rev Med Chile* 2006;134:565-76.
7. Csendes A, Becerra M, Smok G, Medina E, Maluenda F. Prevalencia de cáncer de vesícula biliar en colecistectomías. *Rev Med Chile* 1991;119:887-90.
8. Guzmán P, Pavez J, Consini N, Navarro S, Handorf L. Patología de la vesícula biliar en la V región. *Rev Chil Cir.* 2000;52:465-70.
9. Venturelli F, Cárcamo C, Born M, Venegas L, Beltrán M, Venturelli A, y cols. Cáncer vesícula en colecistectomías. Análisis supervivencia y factores pronósticos. *Rev Chil Cir.* 2008;60:271-80.
10. Venturelli F, Cárcamo C, Born M, Venegas L, Bertrán V. Cáncer vesicular en colecistectomías: análisis de supervivencia y factores pronósticos. *Rev Chil Cir.* 2008;60:277-81.
11. Gómez B, Celedón E, Venturelli A, Díaz J, Barese C, Cárcamo C. Colecistectomía preventiva del cáncer vesicular en adultos de 35 a 49 años. *Cuad Cir.* 2009;33:15-20.
12. Roa I, De Aretxabala X, Araya JC, Villaseca M, Roa JC, Ibacache G. Elementos morfológicos pronosti-

- cos en el cáncer de la vesícula biliar. *Rev Med Chile* 2002;130:387-95.
13. Cortés L, Angel B, Castro M, Adelsdofer-Carter J. Resultados en cirugía del cáncer de la vesícula biliar. *Bol. Hosp. Viña del Mar* 2005;61:12-6.
  14. Talbot C, Klaasen R, Husciantes R, Díaz M, Lima R. Sobrevida en cáncer de vesícula biliar estadio I. *Rev Chil Cir.* 2003;55:65-9.
  15. Galielli M, Hugo S, Domínguez A, Baez S, Venturelli A, Puga M, y cols. Letalidad del cáncer de vesícula biliar es independiente del lugar de atención o características demográficas. *Rev Med Chile* 2010;138:1357-61.
  16. Maluenda F, Díaz JC, De Aretxabala X, Burdiles P, Csendes A, Contreras L. Aspectos quirúrgicos del cáncer de la vesícula biliar. *Rev Med Chile* 2005;133:723-28.
  17. Muñoz C, Davanzo C, Cárdenas B, Naranjo B, Luengas R, Lanzarini E, y cols. Prevalencia de displasia en vesícula biliar. *Rev Chil Cir.* 2008;60:198-01.
  18. Maluenda F. Cáncer de la vesícula biliar. Resultados de la cirugía resectiva. *Rev Chil Cir.* 2002;54:464-73.
  19. Roa I, Muñoz S, Ibacache G, De Aretxabala X. Desde la displasia hasta el cáncer de la vesícula biliar. *Rev Med Chile* 2009;137:873-80.
  20. Roa I, De Aretxabala X, Roa JC, Araya J, Villaseca M, Guzmán P, y cols. ¿Es el cáncer de la vesícula biliar una enfermedad de mal pronóstico en Chile? *Rev Med Chile* 2002;130:1295-02.
  21. De Aretxabala X, Roa I, Mora J, Pincheira O, Burgos L, Silva J, y cols. Cáncer de la vesícula biliar: manejo de pacientes con invasión de la técnica muscular. *Rev Med Chile* 2004;132:183-88.
  22. 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.
  23. Waghlikar GD, Behari A, Krishnani N, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, et al. Early gallbladder cancer. *J Am Coll Surg.* 2002;194:137-41.
  24. You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg.* 2008;247:835-38.
  25. Wakai T, Shirai N, Yokoyama N. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg.* 2001;88:675-78.
  26. 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.
  27. Otero JC, Proske A, Vallilengua C, Luján M, Poletto L, Pezzotto SM, et al. Gallbladder cancer: surgical results after cholecystectomy in 25 patients with lamina propria invasion and 26 patients with muscular layer invasion. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:562-66.
  28. De Aretxabala X, Roa I, Hepp J, Maluenda F, Mordojovich G, Leon J, et al. Early gallbladder cancer: is further treatment necessary. *J Surg Oncol.* 2009;100:589-93.