

# CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

Efraín A. Medina Villaseñor / Ismael Quezada Adame / María del Carmen Fernández Garza / Elvia Neyra Ortiz

## DEFINICIÓN

El cáncer de vesícula biliar es una neoplasia maligna poco frecuente, se considera agresiva, más común en mujeres, la litiasis vesicular es un factor de riesgo asociado. Por lo regular el diagnóstico se hace en etapas avanzadas, la cirugía radical puede ser curativa si se realiza el diagnóstico oportuno. Se considera una enfermedad letal y con pronóstico desfavorable.

## EPIDEMIOLOGÍA

Aunque el carcinoma de la vesícula biliar es relativamente poco común, es la neoplasia maligna más frecuentemente encontrada en el sistema biliar, ocupa el 5º lugar del cáncer gastrointestinal en México y representa 0.5% de todas las neoplasias malignas, lo cual es similar a los reportes a nivel mundial.<sup>1</sup>

Esta patología tiene una incidencia estimada de 1 a 2 casos por 100 000, abarcando aproximadamente 5000 casos de diagnóstico reciente en los Estados Unidos de Norteamérica, es una neoplasia altamente agresiva y está asociada con aproximadamente 2500 muertes por año.<sup>2</sup> El carcinoma de vesícula biliar se diagnostica con mayor frecuencia en individuos mayores de 40 años, principalmente en el grupo entre 70 y 75 años y tiene una predilección 3:1 a favor de las mujeres comparado

con los hombres.<sup>3</sup> En todo el mundo, la prevalencia más alta de cáncer vesicular se ve en Israel, México, Japón y entre mujeres de raza indias americanas.<sup>4</sup> Se ha encontrado una incidencia de hasta 10 veces más frecuente en indios americanos, mexicanos y nativos de Alaska.<sup>1</sup>

Se reporta hallazgo incidental de cáncer vesicular en el 1% de todas las colecistectomías realizadas por colelitiasis, esta cifra se ha incrementado a partir de 1990 con el advenimiento de esta técnica laparoscópica.<sup>2</sup>

## ETIOLOGÍA

La colelitiasis es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de vesícula biliar, con un riesgo relativo de desarrollar cáncer de 8.3 comparado con la población general, en diversos estudios se ha confirmado la asociación entre colelitiasis y cáncer de vesícula. Parece haber una relación entre tamaño del lito y el riesgo para neoplasia maligna, los litos mayores de 3cm tienen un riesgo 10 veces mayor para el desarrollo de cáncer de vesícula.

Asimismo se ha correlacionado el Índice de Masa Corporal  $IMC > 30$  y la multiparidad como factores de riesgo. La infección por *Salmonella* de igual forma es una causa importante en la patogénesis en esta neoplasia. Recientemente se ha encontrado la relación entre la presencia de

Helicobacter en la bilis y el desarrollo de carcinoma de vesícula. El mecanismo propuesto de carcinogénesis en estos casos puede ser la degradación de los ácidos biliares inducido por las bacterias.

La progresión de adenoma a carcinoma ha sido demostrado en los pólipos adenomatosos de la vesícula, los cuales se encuentran en aproximadamente 1% de las piezas de colecistomía.<sup>5</sup>

Otros riesgos incluyen vesícula de porcelana y alteraciones anatómicas de la unión ductal pancreato biliar y agentes carcinógenos por ejemplo azotulueno, nitrosaminas.<sup>1,6</sup> Recientemente se ha mencionado la posible relación de esta neoplasia con deficiencias de algunos micronutrientes como el selenio y el zinc.<sup>7</sup>

## PATOLOGÍA

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente con reportes del 80-90% de los casos, seguido del adenoescamoso 4%, escamoso (epidermoide) 4% y neuroendocrino 1%. Los subtipos del tipo adenocarcinoma son escurros 70%, papilares 20% y 10% son mucoides. La mayoría de los tumores son moderadamente diferenciados 68%, indiferenciados 27% y bien diferenciados 5%.<sup>8,9</sup>

La litiasis desencadena una respuesta inflamatoria con liberación de factores de crecimiento (promotores tumorales) y estos ejercen su efecto sobre un epitelio dañado previamente por otros agentes.<sup>8,9</sup> La vesícula en porcelana es un hallazgo raro, tal vez resulta de una reacción inflamatoria crónica y sus cambios están asociados con el desarrollo de cáncer.<sup>10</sup>

Los adenocarcinomas usualmente producen engrosamiento difuso de la pared y se inician por el fondo vesicular a partir de la mucosa; a continuación infiltran la pared y penetran a estructuras adyacentes, propagándose por extensión directa e infiltración local al hígado, duodeno, colon, pared abdominal anterior y al colédoco por infiltración directa a través del triángulo de Calot.<sup>11</sup> La diseminación linfática está presente en el 50-75% de los casos al momento del diagnóstico, el primer ganglio afectado es el cístico seguidos por el

pericoledocianos, pancreatoduodenales y celíacos, así mismo los ganglios mesentéricos superiores y de la cabeza de páncreas. Los pacientes con afectación ganglionar fuera del ligamento hepatoduodenal se considera que tienen enfermedad metastásica.

Después de la invasión regional de los ganglios linfáticos, el peritoneo hepático es el sitio más común de metástasis en el cáncer de vesícula biliar, ocasionalmente se extiende hacia pulmón y pleura. La incidencia de metástasis e invasión regional se relaciona con la etapa de invasión de la pared vesicular. La diseminación hematogena se presenta en el 15% de los casos, principalmente en etapas avanzadas.<sup>5</sup>

## SÍNTOMAS

En etapas tempranas, los síntomas están ausentes, en otros casos la forma de presentación más común es sintomatología similar a coledocitis como dolor abdominal en cuadrante superior, ictericia, náusea y vómito; por lo regular el paciente es operado por un cuadro sospechoso de coledocitis o coledocitis aguda. El diagnóstico de malignidad es incidental y se establece en el examen histopatológico después de una colecistectomía simple o bien en el transoperatorio durante una colecistectomía por diagnóstico de enfermedad benigna.

## SIGNOS

Desgraciadamente la mayoría de los pacientes se diagnostican en enfermedad avanzada, se encuentra ictericia debido a invasión directa del árbol biliar o por enfermedad metastásica, así mismo hay signos de ataque al estado general y pérdida de peso, se puede palpar una masa en abdomen en cuadrante superior derecho.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El cáncer de vesícula debe diferenciarse de enfermedad benigna como la coledocitis o coledocitis crónica, debido a que son síndromes clínicos

de presentación de esta neoplasia. Así mismo se deberá estudiar perfectamente al paciente anciano con Síndrome icterico de tipo obstructivo. Por otro lado las neoplasias malignas del árbol biliar presentan sintomatología similar, los estudios de gabinete ayudarán a confirmar el origen del tumor primario.

## ESTUDIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

No existen pruebas de laboratorio o marcadores disponibles para ayudar a establecer el diagnóstico.

Se deben solicitar estudios clínicos básicos como biometría hemática, química sanguínea, Radiografía de Tórax, pruebas de funcionamiento hepático donde puede encontrarse hiperbilirrubinemia con patrón obstructivo y elevación de las enzimas hepáticas.

La medición de antígeno carcinoembrionario y el CA 19,9, aunque no es específicos, resultan de utilidad cuando sus concentraciones están elevadas como indicadores de enfermedad avanzada o en el seguimiento de pacientes sometidos a intervención quirúrgica con fines curativos.

La Telerradiografía de Tórax es de utilidad para descartar metástasis pulmonares.

El ultrasonido es el estudio diagnóstico inicial con una sensibilidad del 85% y especificidad del 80% en el diagnóstico del cáncer de vesícula.<sup>12</sup> Los Hallazgos por ultrasonido pueden ser:

- 1) Pólipo vesicular (Fig 49-1)
- 2) Engrosamiento de la pared vesicular (Fig. 49-2)
- 3) Masa sólida en vesícula biliar o con invasión del lecho vesicular. (Fig. 49-3)
- 4) Asimetría en el engrosamiento de la pared vesicular.

El ultrasonido también es útil para determinar la extensión hacia vías biliares, o invasión de arteria hepática o vena porta. Sin embargo en lesiones tempranas, especialmente cuando el tumor o el pólipo canceroso es plano o sésil y está asociado a coleditiásis, el ultrasonido puede fallar para

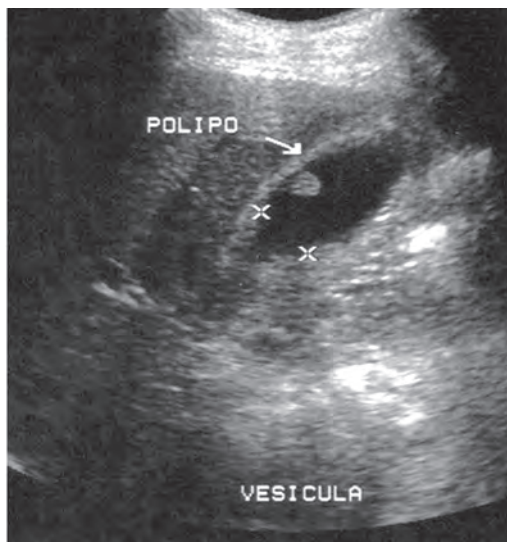


Figura 49-1. Ultrasonido hallazgos pólipo vesicular

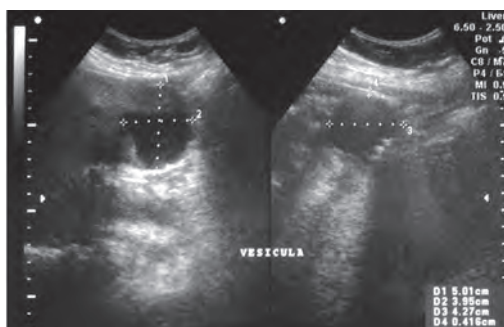


Figura 49-2. Ultrasonido de Cáncer de Vesícula Biliar, engrosamiento asimétrico de la pared vesicular.



Figura 49-3. Hallazgos Ultrasonido Cáncer Vesícula Biliar. Masa sólida en vesícula biliar.

detectar la lesión.<sup>13</sup>

El Ultrasonido Doppler color puede ayudar al diagnóstico al detectar flujo elevado dentro de una lesión que ha sido reportada como sospechosa de malignidad.

Siempre que exista una masa sospechada por ultrasonido, se debe completar la evaluación con Tomografía axial computarizada (TAC) o Resonancia Magnética (IRM), para evaluar la enfermedad regional o metastásica y definir la extensión local de la enfermedad (Fig.49- 4).

La colangiopancreatografía retrógrada, la colangiografía percutánea transhepática y la colangiografía por resonancia magnética son de utilidad en la valoración del paciente con ictericia, ayudan a definir el nivel y extensión de la obstrucción biliar.<sup>1</sup>

La tomografía con emisión de positrones (PET-FDG) es de utilidad en el seguimiento de pacientes con cáncer de vesícula, para diagnosticar otras lesiones primarias ambiguas, en la detección de la enfermedad residual en el lecho vesicular después de una colecistectomía por una supuesta enfermedad benigna, así mismo el PET es de ayuda en la detección de metástasis que no fueron diagnosticadas por estudios de imagen convencionales.<sup>5</sup>

La laparoscopia se puede utilizar para estadiar una masa sospechosa detectada con ultrasonido.<sup>4</sup>



Figura 49-4. TAC Abdomen superior, cáncer de vesícula localmente avanzado, invasión del parénquima hepático, estómago y primera porción del duodeno.

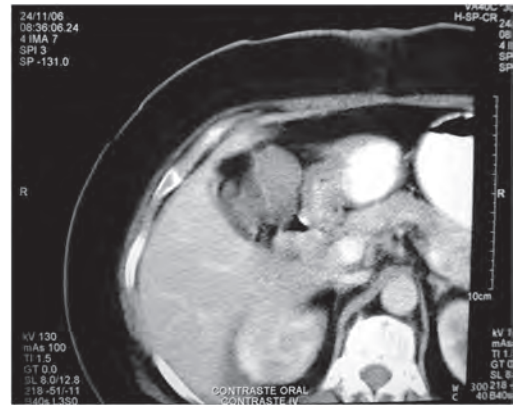


Figura 49-5. TAC después de colecistectomía por hallazgo incidental de Carcinoma Vesícula Biliar.

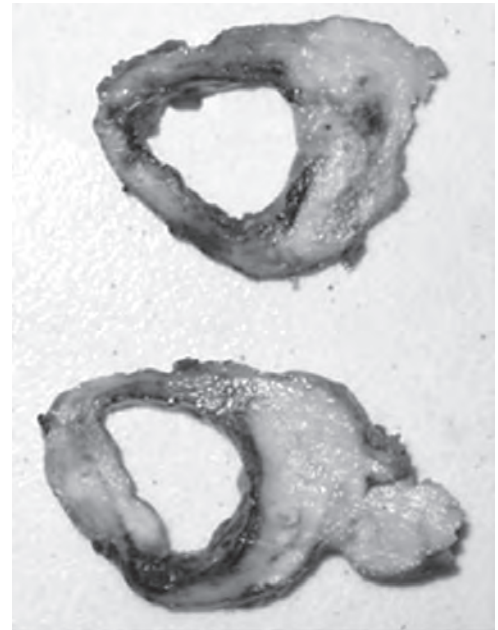


Figura 49-6. Cáncer vesícula, corte histopatológico.

## ESTADIFICACIÓN

Básicamente existen dos clasificaciones para etapificación del cáncer de la vesícula biliar. La Clasificación de Nevin y la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC). An-

teriormente la clasificación de Nevin era la más empleada, se basa en la profundidad de la invasión del tumor y en su diseminación.<sup>14</sup> Actualmente, en las últimas publicaciones a nivel mundial se ha empleado la clasificación del AJCC porque abarca todos los componentes del cáncer de vesícula biliar, incluyendo, la patología.

#### Clasificación de Navin

Etapa I	Invasión a mucosa
Etapa II	Invasión a mucosa y muscular
Etapa III	Invasión transmural (mucosa, muscular y serosa)
Etapa IV	Invasión transmural y del ganglio cístico
Etapa V	Invasión a hígado o enfermedad metastásica

## Estadificación TNM para Cáncer de Vesícula Biliar AJCC 6ed

### Tumor Primario (T)

- Tx Tumor primario no evaluable
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor que invade lámina propia o capa muscular
- T1a Tumor que invade lámina propia
- T1b Tumor que invade capa muscular
- T2 Tumor que invade tejido conectivo perimuscular; no se extiende más allá de la serosa o al hígado.
- T3 Tumor que perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o invade directamente el hígado y/o un solo órgano o estructura adyacente, como estómago, duodeno, colon, páncreas, epiplón o conductos biliares extrahepáticos.
- T4 Tumor que invade la vena principal o arteria hepática o invade múltiples órganos o estructuras.

### Ganglios Linfáticos Regionales (N)

- NX Ganglios linfáticos regionales no evaluables

- N0 Sin Metástasis a ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales

### Metástasis a Distancia

- MX Metástasis a distancia no evaluable
- M0 Sin metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia

#### Agrupación por Etapas Carcinoma Vesícula Biliar

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa IA	T1	N0	M0
Etapa IB	T2	N0	M0
Etapa IIA	T3	No	M0
Etapa IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa III	T4	Cualquier N	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

#### Grado Histológico Cáncer Vesícula Biliar

GX	Grado no evaluable
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Mal diferenciado
G4	Indiferenciado

## TRATAMIENTO

La resección quirúrgica completa es la única modalidad terapéutica curativa. El grado de extensión depende de la etapa clínica, el objetivo ideal debe ser la extirpación completa del tumor con márgenes histológicos negativos. El algoritmo distingue entre los pacientes 1) en quienes el cáncer se encuentra incidentalmente en cirugía o en una revisión patológica y 2) en aquellos pacientes en que se encuentra una masa con ultrasonido, que se presentan con ictericia o con metástasis. Dentro de estos grupos (excepto en caso de metástasis), el algoritmo establece una diferencia entre aquellos pacientes con tumor resecable y aquellos con tumor irreseccable.

## Tumor resecable

Una masa sospechosa detectada con ultrasonido debe ameritar mayor evaluación, incluyendo TAC o RMN, pruebas de función hepática, radiografía de tórax y laparoscopia para estadificación. La laparoscopia estadificadora antes del tratamiento quirúrgico definitivo es de utilidad para evaluar la cavidad abdominal en busca de diseminación peritoneal o ausencia de invasión hepática. La laparoscopia puede hacerse junto con cirugía si no se encuentran metástasis a distancia. Si se encuentra una masa polipoide en ultrasonido, la colecistectomía radical deberá hacerla un cirujano que esté preparado para hacer una operación oncológica. El tratamiento quirúrgico definitivo incluye colecistectomía abierta con márgenes negativos incluyendo resección del parénquima hepático y disección de los ganglios linfáticos regionales. La laparoscopia solo tiene utilidad en la etapificación.<sup>14,5</sup> Actualmente la colecistectomía laparoscópica está absolutamente contraindicada cuando el cáncer de vesícula está diagnosticado o se sospecha en el preoperatorio, debido al riesgo de diseminación tumoral.<sup>15,16</sup>

En el caso de hallazgo incidental de cáncer de vesícula durante el transoperatorio o después de una cirugía laparoscópica, el paciente deberá ser enviado a un centro oncológico para resección curativa etapificadora (Resección radical secundaria).<sup>2</sup> Los pacientes que se presentan con un hallazgo incidental de cáncer en cirugía deben ser tratados con colecistectomía abierta, resección en bloque y linfadenectomía con o sin extirpación del conducto biliar. Este abordaje puede mejorar la sobrevida global. Un abordaje similar es apropiado para pacientes que se presentan con una masa en ultrasonido o con ictericia en quienes se considera la cirugía después de una evaluación más extensa<sup>4</sup> (Figura 49-5).

Entre los pacientes en quienes se diagnostica cáncer de la vesícula biliar como un hallazgo incidental en una revisión patológica, aquellos con lesiones T1a pueden observarse si los márgenes fueron negativos (con lo que se asume que la ve-

sícula biliar se extirpó intacta); si la vesícula biliar no se extirpó intacta, entonces el paciente es candidato a cirugía. Los pacientes con lesiones T1b o mayores se deben considerar para cirugía (reintervención en un centro oncológico) (Fig. 49-6), después de TAC/RMN y radiografía de tórax que confirme que no hay metástasis. Si el tumor es resecable, se debe hacer resección hepática y linfadenectomía con o sin extirpación del conducto biliar. Además, en aquellos pacientes que se someten a operaciones laparoscópicas, se deben considerar la resección de los puertos debido al riesgo de recidiva local en esos sitios.<sup>16,17</sup>

El tratamiento postoperatorio en pacientes resecables-excepto aquellos con tumor T1,N0-debe considerar quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracil (5-FU) y radiación. Otro régimen de quimioterapia es mitomicina/5-FU como estudio aleatorio fase III de terapia adyuvante.

## Tumor irreseccable

Los pacientes con tumor irreseccable, (Fig. 49-5) sin metástasis evidentes y sin ictericia se pueden beneficiar de un esquema de quimioterapia basada en 5-FU y radiación similar al esquema que se utiliza de manera adyuvante. Sin embargo, la sobrevida global de tales pacientes sigue siendo mala. Debido a que no existe ningún tratamiento definitivo con ventaja de sobrevida comprobada, se consideran opciones apropiadas la terapia de apoyo o incluir al paciente en un estudio clínico. En pacientes cuyo tumor se considera irreseccable después de una evaluación preoperatoria, se debe hacer biopsia para confirmar el diagnóstico. Se aconseja tratamiento paliativo para descompresión biliar. Se sugiere el uso de gemcitabina y/o 5-FU o terapia de apoyo.<sup>4</sup>

## COMPLICACIONES

Las complicaciones relacionadas al tumor se explican por la extensión o infiltración a órganos adyacentes, lo más común son las relacionadas a la compresión del sistema biliar. El paciente

puede cursar con datos de colangitis por obstrucción biliar, choque séptico, insuficiencia hepática. Así mismo, se pueden presentar complicaciones como perforación de la vesícula biliar, fistula biliar, absceso hepático.

Las complicaciones relacionadas al tratamiento son las posoperatorias en colecistectomía radical, incluyen las que se presentan en cualquier cirugía mayor, en orden de frecuencia se menciona: fistula biliar, absceso subfrénico, infección de herida quirúrgica, derrame pleural, hemorragia posoperatoria, neumonía, hemorragia de tubo digestivo por stress, sepsis y dehiscencia de la herida quirúrgica.<sup>18</sup>

## PRONÓSTICO

Se considera al carcinoma de la vesícula biliar como una patología agresiva, que se diagnostica en etapas avanzadas, en general se estima una sobrevida media de 3-8 meses y un índice de sobrevida a 5 años del 5%.<sup>2</sup>

Los pacientes con tumores confinados a la mucosa y pared muscular ( T1), el porcentaje de supervivencia a 5 años es de más de 80%, mientras que aquellos con diseminación transmural o a ganglios linfáticos (T2,N1) la supervivencia a 5 años es tan solo 10%. Ningún paciente con extensión al hígado o enfermedad metastásica sobrevive más de un año (T3-T4, N1,N2, M1), que son la mayoría de los casos. La supervivencias en pacientes que no reciben ningún tratamiento después del diagnóstico, no es mayor de tres meses y sólo de 5-14 meses si se realiza algún tipo de intervención quirúrgica paliativa.<sup>1</sup>

Con las nuevas modalidades de tratamiento adyuvante se ha visto una sobrevida a 5 años del 64% en pacientes con resección completa que recibieron terapia concurrente con 5-FU y radioterapia externa. En el caso de los pacientes con tumores irreseccables, también se pueden beneficiar del tratamiento con quimio-radioterapia, sin embargo la sobrevida de tales pacientes sigue siendo mala.<sup>4</sup>

## SCREENING/PREVENCIÓN

Se ha logrado avanzar muy poco en la prevención y detección de esta neoplasia, sin embargo se deben corregir los factores de riesgo asociados. En relación a los pacientes con colecistitis crónica, específicamente con vesícula en porcelana (vesícula calcificada) se justifica realizar colecistectomía aún en pacientes asintomáticos.

En el caso de los paciente con pólipos de la vesícula biliar, el manejo se debe individualizar basados en las características clínicas y radiológicas, está indicada la colecistectomía en caso de pólipo único, mayor de 1cm, sésil.<sup>5</sup>

Se debe prestar atención en la prevención secundaria que consiste en el diagnóstico oportuno que puede impactar en una mejor sobrevida

## OTROS TUMORES RAROS

En la vesícula biliar se pueden originar otros tumores como carcinoides, sarcomas, melanomas y linfomas que son extremadamente raros.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aiello-Crocifoglio V. Cáncer de vesícula y de vías biliares. En: Aguirre Rivero Rafael ed. Tratado de Cirugía General, Asociación Mexicana de Cirugía. México, DF: El Manual Moderno; 2003, 997-1003.
2. Shih S, Schulick R, Cameron J, et al. Gallbladder Cancer. Ann Surg 2007; 245:893-901.
3. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA et al. Annual report to the nation on the status of cancer 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1407-27.
4. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology.v2. 2008. Disponible en: <http://www.nccn.org>
5. Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 306-12
6. Rajagopalan V, Daines WP, Grossbard ML, et al. Gallbladder and biliary tract carcinoma: A comprehensive update, Part 1. Oncology 2004; 18: 889-96.
7. Shukla VK, Adukia TK, Sing SP, Mishara CP. Micronu-

- trients, antioxidants, and carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 2003; 84: 31-35
8. Lich Ak, Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983; 250: 323-26.
  - 9.. SanJeey M, Chaturvedi A, Misra N, et al. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4: 167-76.
  10. Young-Fun J, Hyun-Soo K, Sung-Kyu C, et al. Case of mucinous adenocarcinoma with porcelain gallbladder. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 995.
  11. Mondragón SR, Saldivar MC, Castillero PC et al. Carcinoma primario de la vesícula biliar. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: 189.
  12. Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Ben-Porat L, et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 310-5
  13. Onoyama H, Yamamoto M, Takada M, et al. Diagnostic imaging of early gallbladder cancer: retrospective study of 53 cases. *World J Surg* 1999; 23: 708-712.
  14. Nevin JE, Moran TJ, Kay S et al. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment and prognosis. *Cancer* 1976; 37: 141.
  15. La CH, Lau WY. Gallbladder cancer-a comprehensive review. *Surgeon* 2008; 6: 101-110.
  16. Misra MC, Guleria S. management of cáncer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. *J Surg Oncol* 2006; 93: 690-8
  17. Medina-Villaseñor EA, Quezada-Adame I, Jiménez Becerra S. Cáncer de Vesícula Biliar como hallazgo incidental en Revisión Patológica. Recomendaciones actuales para el manejo primario. *Cir Gen* 2007; 29: S142.
  18. Zuidema George D. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, Volume III. Fourth Edition; Philadelphia, Pennsylvania. WB Saunders Company, 1996.