

TEMA

Incidencia del Cáncer de Vesícula Biliar en los pacientes colecistectomizados en el servicio de cirugía general del Hospital Isidro Ayora y su relación con la edad, sexo, ocupación en el período comprendido de febrero 2006 a febrero 2009.

Dr. Richard Jiménez

DOCENTE DEL ÁREA DE LA SALUD HUMANA, CARRERA DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

CERTIFICA:

Que el presente trabajo: “INCIDENCIA DEL CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR EN LOS PACIENTES COLECISTECTOMIZADOS EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA Y SU RELACIÓN CON LA EDAD, SEXO, OCUPACIÓN EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE FEBRERO 2006 A FEBRERO 2009”, de autoría de los Señores Jorge Ramiro Aldean R. y Roberth Alexander Cuastumal I., ha sido dirigido y revisado durante todo el proceso de investigación, cumple con los requisitos metodológicos y los requerimientos esenciales exigidos por las normas generales para la graduación; en tal virtud autorizo la presentación final del mismo para su evaluación y discusión ante el respetivo Tribunal de Grado.

Loja, Mayo del 2010

.....
Dr. Richard Jiménez

DIRECTOR

AUTORIA

El presente trabajo investigativo fue realizado en la ciudad de Loja en el periodo comprendido de febrero del 2006 a febrero del 2009 en el servicio de Cirugía General y Patología del Hospital Isidro Ayora previa autorización por la autoridad pertinente, por los estudiantes del Área de la Salud Humana, Carrera de Medicina del 11 modulo: Jorge Ramiro Aldeán Riofrío y Roberth Alexander Cuastumal Inguilan quienes son los únicos autores y responsables de los contenidos del presente trabajo de investigación

AGRADECIMIENTO

“La gratitud, es la memoria del corazón”

La Universidad Nacional de Loja del Ecuador, nos ha concedido la oportunidad de cumplir uno de nuestros ideales mediante la preparación académica en el campo científico humanista, por lo que nuestra gratitud será imperecedera. Dentro de las personas que formaron parte de esto encontramos a los Directivos, Tutores, personal administrativo y de servicio que supieron extender sus manos generosas, echando semillas en este surco abierto para que hoy y mañana rindan sus frutos.

Hay alguien especial a quien se debe tributar las gracias, es quien dirigió este trabajo de investigación en calidad de Tutor me refiero al Dr. Richard Jiménez su conocimiento, su gran experiencia en el campo de la medicina y la investigación fueron uno de los factores más importantes para la culminación con éxito de este trabajo de investigación.

Y cómo no grabar en esta página el agradecimiento más profundo lleno de cariño y admiración para nuestros progenitores y familiares quienes nos han brindado su apoyo tan solo acariciando la ilusión de que cumpliéramos con nuestros sueños.

Jorge Ramiro Aldeán Riofrío & Roberth Alexander Cuastumal Inguilan

DEDICATORIA

Ofrezco este trabajo a mis padres, a mi esposa a mis hermanos que han sido un apoyo constante que me ha brindado la fuerza e impulso necesario para llegar a la finalización de este trabajo y de la misma manera cumplir con mis sueños y aspiraciones académicas.

Jorge Ramiro Aldeán Riofrío

Este trabajo lo dedico a las personas que han sido siempre mi apoyo emocional y económico y que han sabido brindar todas las facilidades para que yo pueda conseguir la culminación de este trabajo de investigación, así como todos mis sueños y aspiraciones “Mis Padres”

Roberth Alexander Cuastumal Inguilan

ÍNDICE

	Págs.
TEMA	i
CERTIFICACIÓN	ii
AUTORÍA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
DEDICATORIA	v
INDICE	vi
I. RESUMEN	
SUMMARY	
II. INTRODUCCIÓN.....	8
III. MARCO TEÓRICO.....	11
Introducción	12
Definiciones previas.....	14
2. Anatomía patológica	18
Etapificación.....	19
3. Signos, Síntomas y diagnóstico	21
Tratamiento	24
Quirúrgico	24
Tumores in situ o con invasión mucosa	25
Tumores con invasión de la túnica muscular	25
Tumores con invasión de la subserosa.....	25
Tumores con invasión serosa	21
Tratamiento quirúrgico curativo.....	26
Paliativo.....	29
5. Radioterapia.....	29
Adyuvante y neo adyuvante	29

6. Quimioterapia	31
IV. ANÁLISIS Y RESULTADOS	35
V. ANÁLISIS DE RESULTADOS	37
V. DISCUSIÓN	42
VI. CONCLUSIONES	45
VII. RECOMENDACIONES	47
VIII. BIBLIOGRAFÍA	51
X. ANEXOS	54

I. RESUMEN

El presente trabajo fue realizado en la ciudad de Loja en el periodo comprendido de febrero del 2006 a febrero del 2009 en el servicio de Cirugía General y Patología del Hospital Isidro Ayora tomando como universo 5040 vesículas obtenidas por colecistectomía o colelap de las cuales solo 313 piezas quirúrgicas llegaron al servicio de histopatológica. Obteniendo un resultado de 4 casos de cáncer de vesícula biliar. Siendo más común en paciente mayores a los 61 años, de sexo femenino, cuya ocupación por lo general son amas de casa y con una relación de mujer /hombre de 3/1. Además de ello en el presente trabajo de investigación se encontrarán datos de un caso de Cáncer de VB en niño de cinco años, cuyo tipo histológico de acuerdo a la bibliografía que se publica a nivel mundial de Ca de VB es rara y que puede tener una alta relación hereditaria

Con la finalidad de conocer las falencias que tenemos en los servicios del mencionado hospital, en la selección y clasificación de los pacientes con factores de riesgos para desarrollar dicha neoplasia. De esta manera podemos realizar un adecuado control epidemiológico tanto de las patologías que como esta descrito en este trabajo pueden ser un factor desencadenante, así como de los factores que ayudan a la aparición de las mismas.

SUMMARY

The present work was completed in the Loja city in the period understood in February 2006 to in February 2009 in the service of General Surgery and Pathology of the Hospital Isidro Ayora. The universe is 5040 gallbladders. This was obtained by Cholecystectomy or Colelap. Of which only 313 gallbladders were sent to the Histopathology service. Of these 4 cases were cancer of gallbladders. These pieces belonged to: Patients over or 61 years old, female sex, housewives with a relation 3/1 woman/man.

In this investigation work find data about one case of gallbladders cancer in a child of 5 years old as histopathology is rare and this has a hereditary relationship.

This work has ended to understand the failures in the services for the selection and classification of the patients with factors of risk for to develop such neoplasm. Because only so we can do appropriate epidemiological control of the pathology and the trigger factors.

II. INTRODUCCIÓN

En la sociedad actual cada vez es más evidente y necesaria la interrelación entre el progreso y el bienestar de los pueblos expresada en una calidad de vida que incluye la salud por lo que es una de las preocupaciones más importantes del Estado que ha llevado a este Gobierno a priorizarla declarando en estado de emergencia esta área de la vida de los conciudadanos.

Las UNIVERSIDADES, que como cabeza del desarrollo científico, tecnológico y humanístico de la sociedad, contribuyen con la formación de profesionales conscientes y capacitados para resolver los problemas que afectan la calidad de vida y salud de los pueblos, de manera particular de la ciudad de Loja.

El ser humano constituye el centro de todo lo que existe y por tanto trabajar en función y beneficio del mismo es compromiso de todos y de manera especial del área médica que debe poner en juego todo un proceso de investigación para determinar las causas que no permiten a los individuos vivir disfrutando de salud.

El Área de la Salud Humana cumpliendo con la formación de profesionales con carácter científico-humanístico, utiliza la investigación como eje fundamental de la docencia y extensión por lo que incentiva de manera permanente en los educandos a estudiar la problemática de la salud para responder con idoneidad a las necesidades que dentro de este ámbito se plantea.

En tal virtud, como estudiantes del Área de la Salud Humana de la carrera de MEDICINA, es nuestro deber constituirnos en respuesta al esfuerzo del estado ecuatoriano y cada uno de los ciudadanos nos proponemos investigar sobre la “Incidencia del Cáncer de Vesícula Biliar en los pacientes colecistectomizados en el servicio de cirugía general del Hospital Isidro Ayora y su relación con la edad, sexo, ocupación en el periodo comprendido de febrero 2006 a febrero 2009”.

El estudio contribuirá en la determinación de causas y efectos de esta patología por lo que los integrantes del grupo de investigación; Jorge Ramiro Aldeán Riofrío y Roberth Alexander Cuastumal Inguilan, durante el proceso formativo

humano- científico y a lo largo de la carrera universitaria, cumpliendo el programa de estudios del Área de la Salud Humana y el objetivo del SAMOT, que vincula de manera directa al estudiante con la sociedad, a través de las prácticas hospitalarias que han sido llevadas a cabo en las diferentes casas de salud o centros de asistencia médico quirúrgica de nuestro medio, hemos realizado un estudio minucioso luego del cual se orientará a la ciudadanía para que cuiden su salud en mejores condiciones.

Dentro de las patologías más frecuentes el cáncer de vesícula Biliar presenta un bajo porcentaje en nuestra provincia región y país. Es muy importante citar que algunas patologías, en especial las relacionadas con vesícula y vía biliar (colecistitis, colelitiasis), las cuales por medio de estudios científicos, nacionales e internacionales, se ha demostrado que tienen una elevada incidencia constituyéndose un factor de riesgo para desarrollar una neoplasia.

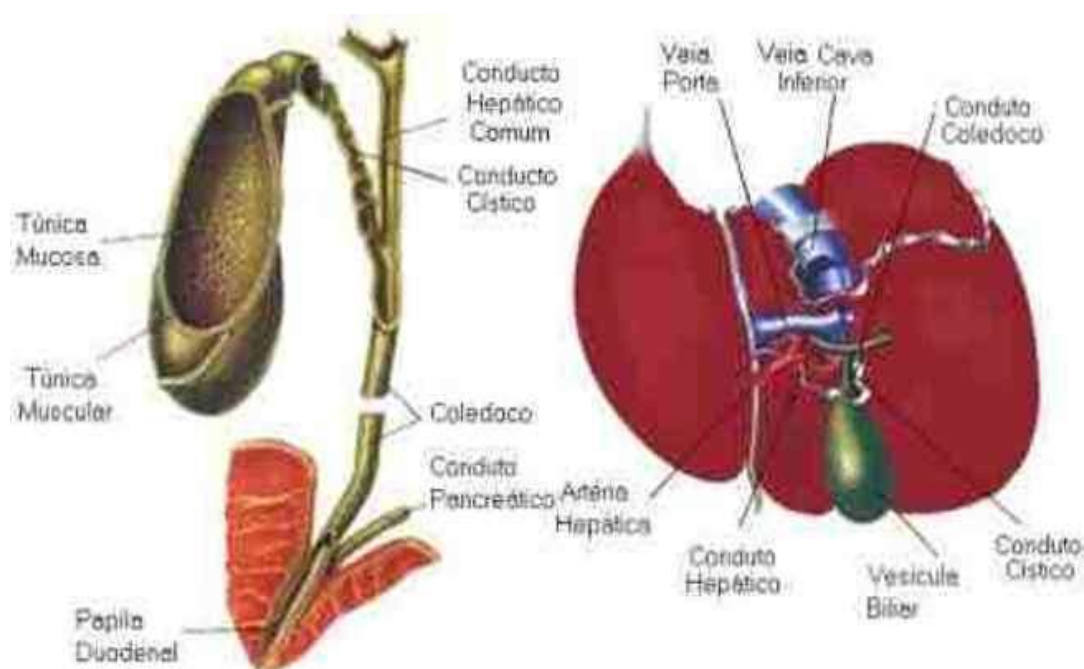
El cáncer de la Vesícula Biliar constituye un problema importante de salud en nuestro País, en la Región Sur, así como en Loja y su provincia, además de ello y como antecedente previo, tenemos que mencionar, que no se cuenta con pautas de tipo diagnóstico o protocolos postoperatorios de carácter histopatológico, en especial en el área de cirugía del Hospital Isidro Ayora, es por ello que el objetivo de la investigación consta de 2 lineamientos. Como primer punto la prevención de dicha neoplasia, porque a pesar de que el número de casos de cáncer de vesícula biliar en pacientes colecistectomizados, en el servicio de cirugía general del Hospital Isidro Ayora de la ciudad de Loja es de 4/ 313 los mismos que fueron sometidos a estudio histopatológico realizado en el mismo hospital desde febrero 2006 a febrero 2009, de los cuales 3 son mujeres y 1 hombre, estos datos estadísticamente no son muy significativos, a pesar de ello, se deben elaborar y ejecutar protocolos postoperatorios de carácter histopatológico en todos los pacientes con o sin cambios macroscópicos evidentes en la pieza quirúrgica, porque solo de esta forma podemos evitar los desfases que afectan al campo de la salud y así realizar un mejor control epidemiológico de dicha enfermedad.

Una de las razones fundamentales de los resultados arrojados por nuestra investigación, con un número de casos de cáncer de vesícula biliar muy bajos, que se corrobora con los datos publicados por estudios realizados a nivel nacional e internacional sobre la incidencia baja de dicha neoplasia, es gracias a la indicación profiláctica de cada cirujano tanto en la práctica pública como privada en nuestro país de: Colectectomizar a todos los pacientes con diagnóstico de coleditiasis o colecistitis crónica con o sin sintomatología, particularmente en pacientes comprendidos entre los 20 y 40 años de edad y de manera especial en mujeres, ya que la mayor parte de cánceres vesiculares son un hallazgo de las colectectomías, decisión o norma no estandariza a nivel del país en un protocolo, que nos permita realizar la selección, clasificación y decisión oportuna de acuerdo al caso o paciente. Por lo que al indicar este tipo de cirugía a la población se podría mantener un control epidemiológico óptimo de dicha neoplasia con documentos y datos que lo validen, o en el mejor de los casos prevenir o tal vez ayudar a detectar este cáncer en estadios más tempranos y por lo tanto con mejores pronósticos.

Finalmente con este trabajo hemos logrado una identificación rápida y efectiva de los factores de riesgo, que se encuentran en relación directa con las patologías de la vesícula y vía biliar, muy comunes en nuestro medio y que ponen en peligro a nuestro pueblo porque puede provocar la mencionada neoplasia. Así mismo es necesario educar a nuestro pueblo, como a los nuevos profesionales de la salud sobre estos temas, para que tomen conciencia sobre los cambios de actitud que deben asumir en cuanto a la adopción de nuevos hábitos y estilos de vida que garanticen el bienestar físico o, mental y psicológico de los individuos.

III. REVISIÓN DE LITERATURA

INTRODUCCIÓN



El cáncer de la vesícula biliar es una de las neoplasias más frecuentes y un problema de salud pública, en países como México, Bolivia, India y Chile entre otros. En este último, la tasa de mortalidad en ambos sexos es la más alta del mundo, llegando a constituir uno de los más graves problemas de Salud Pública en la población, su alta mortalidad refleja el momento tardío en el cual se diagnostica. Sin embargo, a través del estudio dirigido al diagnóstico de esta enfermedad, se ha demostrado una alta frecuencia de cánceres que son diagnosticados en forma incidental en etapas precoces de la enfermedad y cuyo tratamiento mediante la colecistectomía simple, la mayor parte de las veces, representa la curación. Al igual que otras neoplasias del tubo digestivo el nivel de infiltración tumoral de la pared del órgano, es uno de los mejores elementos en la etapificación y pronóstico de la enfermedad.

El diagnóstico de cáncer vesicular se sospecha en la minoría de los casos durante la colecistectomía indicada por litiasis o colecistitis aguda y en la mayoría de los casos se establece posterior al examen histopatológico de la vesícula biliar. Un hecho importante es que alrededor del 35% de los cánceres vesiculares diagnosticados en piezas de colecistectomías son tumores no detectables

macroscópicamente y su diferenciación con las distintas formas de expresión de las colecistitis crónicas es de gran dificultad. A pesar de ello, no existe un criterio uniforme respecto del examen y procesamiento rutinario de este órgano. Tampoco hay estudios que evalúen la exactitud y precisión del diagnóstico, así como, la presencia de falsos negativos y el valor predictivo del diagnóstico histológico rutinario en la vesícula biliar en relación al diagnóstico de cáncer vesicular. El carcinoma incipiente (CI) de la vesícula biliar no se ha definido con la misma claridad que otros carcinomas incipientes del tubo digestivo. Este hecho, determinado por la particular constitución anatómica de este órgano. Aun cuando no existen definiciones precisas, se acepta como carcinoma incipiente a aquel tumor que no compromete más allá de la túnica muscular. La utilización de esta clasificación se enfrenta a algunos problemas de carácter práctico como son: la túnica muscular no es una verdadera capa histológica, ya que corresponde a una túnica fibromuscular discontinua y su espesor es en extremo variable dados los procesos de atrofia, hipertrofia o fibrosis que la afectan. Por otro lado, se ha demostrado que los tumores que no han alcanzado el tejido conjuntivo más allá de esta capa tienen un significativo mejor pronóstico que los tumores subserosos y sólo una minoría de pacientes con compromiso de la túnica muscular presentan recidivas o metástasis.

El reconocimiento macroscópico de los CI representa una de las principales dificultades y la mayor parte de las veces corresponden a hallazgos en el examen histológico rutinario de colecistectomías realizadas por patología inflamatoria o litiásica. El diagnóstico de CI requiere por definición el estudio sistematizado de toda la pieza quirúrgica o mapeo, a fin de precisar con exactitud el nivel de infiltración tumoral en la pared vesicular. Desde el punto de vista del Laboratorio de Anatomía Patológica, el estudio de la vesícula biliar, puede llegar a consumir una gran cantidad de recursos, llegando a representar 17% del total de las biopsias (2.100 vesículas biliares anuales). De esta manera, el número de muestras que el Patólogo envía a procesamiento tiene impacto en el costo. El estudio rutinario de la vesícula biliar se realiza a través del examen de los distintos segmentos de la vesícula biliar. La toma de tres muestras ha sido recomendada empíricamente por

algunos autores, o bien, un solo corte de una vesícula biliar enrollada. De esta manera, grandes segmentos de este órgano quedan sin ser examinados histológicamente. Este hecho determina que las muestras iniciales son fundamentales en el diagnóstico.

La mortalidad del cáncer de la vesícula biliar en la mayor parte de las series nacionales y extranjeras, sólo incluye formas avanzadas, por lo que la visión sobre esta neoplasia es asociada a incurabilidad. Sin embargo, desde hace algunos años se ha demostrado en nuestro medio que un porcentaje significativo corresponden a formas incipientes de la enfermedad, con pronósticos radicalmente distintos.

Considerando la alta frecuencia del cáncer de la vesícula biliar en nuestro medio y la escasa información tanto clínica como morfológica que existe de las formas incipientes de esta neoplasia, se consideró necesario mostrar nuestra experiencia en el CI y compararla con las formas avanzadas de la enfermedad.

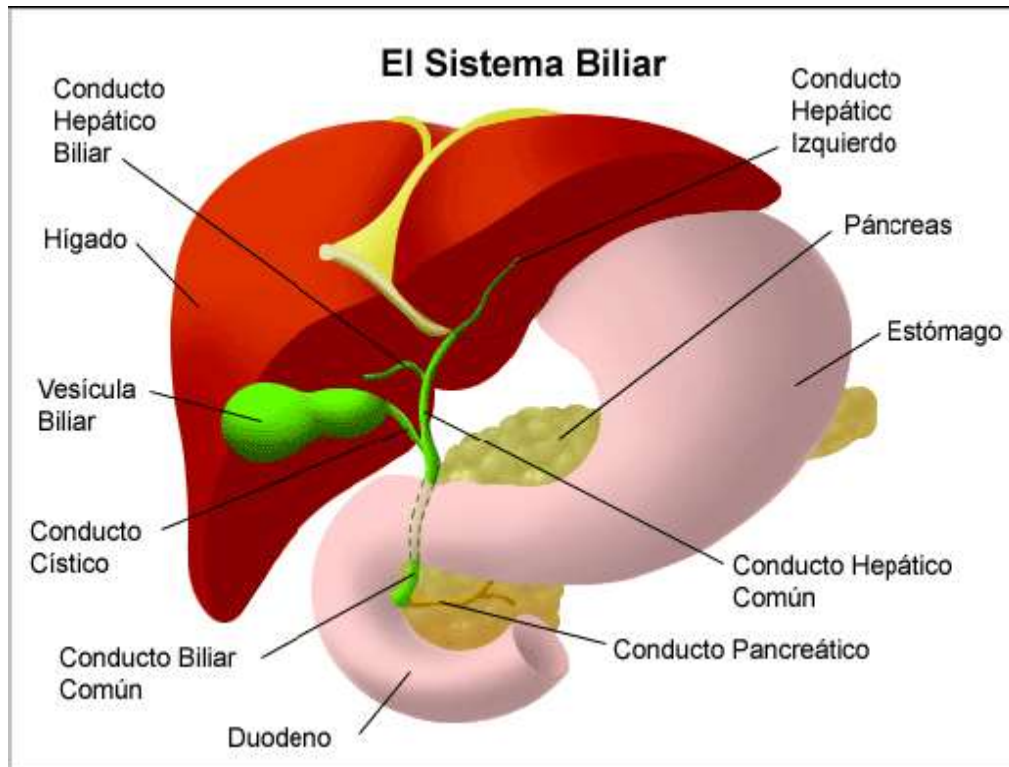
Definiciones previas

La vesícula biliar es un pequeño órgano hueco, en forma de pera, que cumple funciones de reservorio de la bilis, situado en el cuadrante superior derecho del abdomen (hipocondrio derecho) bajo la cara inferior del lóbulo derecho del hígado.

Su función es almacenar, en los periodos entre las comidas, la bilis que de manera continuada es producida por el hígado, la cual fluye desde los *conductos biliares intrahepáticos* a las denominadas *vías biliares externas*, que se inician en los *conductos hepáticos* derecho e izquierdo, los cuales confluyen en el conducto *hepático común*, y termina penetrando en la *vesícula* siguiendo el *conducto cístico*.

La presencia de la bilis en el intestino es esencial para la digestión de las grasas, así como para eliminar medicamentos, colesterol y productos de desecho del metabolismo. Ante la presencia de los alimentos en el estómago y en el inicio del

intestino delgado, la vesícula biliar se contrae y libera bilis concentrada en el duodeno, primer tramo del intestino delgado.



El cáncer desarrollado en la vesícula biliar, un *adenocarcinoma*, es poco frecuente (5% de todos los carcinomas). En sus fases iniciales apenas produce síntomas, o bien estos síntomas son inespecíficos, por lo que, por desgracia, su diagnóstico suele ser tardío, en una fase en la que el proceso canceroso se encuentra muy avanzado.

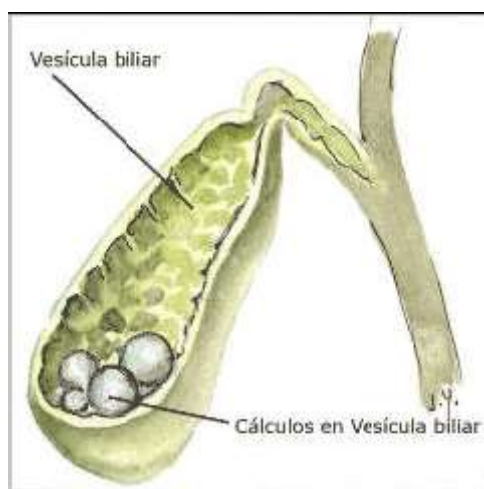
La invasión del cáncer de la vesícula biliar se hace siguiendo las siguientes vías:

- a) Invasión local a órganos vecinos, como el hígado;
- b) Invasión por vía linfática;
- c) Invasión por vía sanguínea;
- d) Invasión siguiendo el trayecto de los nervios (invasión perineural);
- e) Invasión de las células malignas por el interior de los conductos biliares (Invasión intraductal).

Patogenia Causas y factores de riesgo

La colelitiasis representa el factor asociado más importante, y su presencia se observa en sobre el 90% de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar. Esta asociación se documenta en prácticamente todos los casos, mientras que esta asociación es cercana al 70% en países como Japón. Por otra parte, en Chile, de los pacientes intervenidos por patología biliar presuntamente benigna, un 5% poseen un tumor vesicular concomitante.

Cálculos biliares: La presencia de cálculos en el interior de la vesícula es el más frecuente e importante factor de riesgo para desarrollar un cáncer (sucede casi en el 90% de los casos). Aunque la mayor parte de los pacientes con cáncer de la vesícula biliar tienen cálculos en su interior, la mayoría de las personas con cálculos en la vesícula biliar no desarrollan un cáncer (sólo ocurre en el 0,66% de los casos).



Edad: A partir de los 60 años aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de la vesícula biliar, con una edad media de 70 años.

Sexo: En las mujeres el riesgo de desarrollar un cáncer vesicular es algo más del doble que en los hombres.

Pólipos: La presencia de pólipos en la vesícula formados a partir de su cubierta interna mucosa, se considera un factor de riesgo de cáncer.

Vesícula de porcelana: En vesícula con la pared calcificada, visible en una radiografía simple, sin contraste, conocida como vesícula de porcelana, el riesgo de cáncer es del 20%

Dieta: La dieta muy rica en hidratos de carbono y pobre en fibras puede incrementar el riesgo de cáncer vesicular.

Obesidad: El sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de cáncer vesicular.

La presencia de un pólipo vesicular al examen ecotomográfico representa un diagnóstico frecuente, pudiendo corresponder a un pólipo de colesterol, un adenoma o una lesión neoplásica. Los pólipos de colesterol podrían ser caracterizados por su tamaño, aspecto ecotomográfico y número. Sin embargo, múltiples lesiones podrían dar cierto grado de seguridad en cuanto a etiología.

El tamaño del pólipo debe considerarse como un factor importante en la evaluación de un paciente, existiendo consenso de que un tamaño mayor de 10 mm tiene indicación quirúrgica, dada su mayor posibilidad de que represente una neoplasia. Por otra parte, la factibilidad de que un pólipo de entre 5 y 10 mm sea neoplásico es de 28,9%. La mayoría de las lesiones polipoideas vesiculares corresponden a pólipos de colesterol, siendo los de origen adenomatoso extraordinariamente poco frecuentes. Sin embargo, compartimos la opinión en relación a que el tamaño del pólipo sería el factor decisivo para indicar la cirugía.

Aunque no puedan considerarse como factores de riesgo en el estricto sentido epidemiológico debido a la falta de estudios, el sexo femenino, la edad mayor de cincuenta y la presencia de litiasis acompañan a la mayoría de los casos de CVB. La relación de mortalidad mujeres sobre hombres es 1,8 y, al igual que en los reportes de otros países, el 80% de los casos de CVB se diagnostica en individuos mayores de 60 años¹. La litiasis tiene una fuerte asociación con el CVB. Un

estudio mostró que los pacientes con litiasis tenían un riesgo relativo de CVB de 2,4 si aquella tenía un tamaño entre 2,0 y 2,9 cm, y un de 10,1 si la litiasis era 3,0 cm o mayor⁵. La litiasis desencadenaría una respuesta inflamatoria continua con liberación de factores de crecimiento (promotores tumorales). Estos ejercerían su efecto sobre un epitelio dañado previamente por agentes (desconocidos actualmente) que producen alteraciones en genes como el p53, el *K-ras*, el Bcl-2, el MAPK y otros (iniciadores tumorales). Favorece la hipótesis de la litiasis e inflamación como causantes de CVB la observación de que en vesículas resecaadas con estas alteraciones el 83, 13,5 y 3,5% de los casos presenta displasia, hiperplasia atípica y carcinoma in situ, respectivamente, lesiones consideradas precursoras del cáncer invasor⁶. Por otro lado, tanto la vesícula en porcelana que resulta de la calcificación sobre una inflamación crónica, como la unión ductal pancreatobiliar anómala que produce inflamación crónica, están asociadas a mayor riesgo de cáncer de vesícula.

2. Anatomía patológica

La anatomía patológica del CVB ha sido muy bien descrita. El adenocarcinoma representa el 80 al 90% de los casos y es el tipo histológico más frecuente. El 10 a 20% restante corresponde al carcinoma escamoso, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma de células pequeñas, el carcinoma indiferenciado y, más raramente, el rhabdomyosarcoma. Existen dos factores pronósticos que se obtienen de la biopsia y son de gran importancia: el *grado histológico* y la *penetración*. A mayor grado de diferenciación y menor nivel de penetración, menor es la probabilidad de extensión ganglionar y hepática. La penetración hasta la capa muscular aumenta significativamente el riesgo de metástasis, en un porcentaje mayor comparado con el cáncer en otros órganos tubulares. Esto se debe a que la vesícula biliar carece de submucosa y la cara que contacta con el hígado carece de serosa. Esta peculiaridad de la anatomía vesicular explica, entre otros factores, por qué el CVB está avanzado al momento del diagnóstico en la mayoría de los casos.

Las vías de diseminación que dan origen a la clasificación TNM son la vía por contigüidad (T), la diseminación linfática (N) que reconoce la vía colecisto-retropancreática (la más común), la colecisto-celíaca, y la colecisto-mesentérica, y la diseminación hematológica (M) en la que el órgano más frecuentemente involucrado es el hígado seguido en orden decreciente por el pulmón y los huesos. Debe agregarse la vía de diseminación por contaminación debida al manipuleo quirúrgico. Por las razones que mencionamos arriba el CVB tiene una diseminación rápida: el 50% de los tumores T2 ya tiene invasión ganglionar; el 50% de los tumores T3 tiene invasión peritoneal. Esto explica que la supervivencia a los 5 años sea pobre: 28 a 100% para los tumores T1; 20 a 70% (según se realice reintervención quirúrgica o no) para los T2; 14% para tumores T3; y 7% para T4.

Es claro que para alcanzar la curación es necesario un diagnóstico en etapas tempranas. El CVB temprano resulta del hallazgo en piezas de colecistectomía en la mayoría de los casos, y raramente cuando se detecta por métodos complementarios. Es muy importante, entonces, que el patólogo busque meticulosamente la presencia de cáncer en las piezas operatorias. La frecuencia con que se detecta cáncer como hallazgo en piezas de colecistectomía oscila entre el 0 y el 5%, dependiendo del centro y de la técnica de búsqueda llevada a cabo por el patólogo. Una de las más defendidas es el *mapeo*. Esta técnica se basa en la coexistencia de las lesiones preneoplásicas (hiperplasia, displasia) con el carcinoma in situ e invasor. El hallazgo de cualquiera de ellas lleva al corte seriado múltiple de la pieza operatoria. Si bien es una técnica de búsqueda que requiere esfuerzo y dedicación permite realizar un diagnóstico temprano.

Etapificación

De los sistemas de clasificación actualmente utilizados, la propuesta por Nevin fue posiblemente la más utilizada durante largo tiempo. Sin embargo, creemos que esta clasificación posee algunos inconvenientes que la hacen poco práctica.

La clasificación propuesta por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) ha llegado a constituirse en la estándar y más empleada. Se basa fundamentalmente

en el nivel de invasión del tumor en la pared de la vesícula, considerando a los ganglios linfáticos como un elemento secundario.

Clasificación UICC
Tx El tumor primario no puede ser evaluado
T0 No hay evidencia de tumor primario
Tis Cáncer <i>in situ</i>
T1 T1a Tumor con invasión mucosa
T1b Tumor invade la túnica muscular
T2 Tumor con invasión de la túnica subserosa menor a 2 cm)
T4 Tumor con invasión del hígado mayor a 2 cm o a 2 órganos adyacentes
Nx No pueden ser evaluados los ganglios
N0 No hay metástasis
N1 Metástasis en ganglios regionales
N2 Metástasis en ganglios a distancia

En nuestro servicio, se considera el nivel de invasión de la pared como único elemento para decidir el tipo de tratamiento a efectuar. La presencia de diseminación tumoral a nivel de los ganglios linfáticos o estructuras vecinas, elementos considerados en la mayoría de las clasificaciones, es desconocida en la mayoría de los pacientes con lesiones resecables. Esto debido a que el diagnóstico de tumores potencialmente curables es efectuado del estudio de piezas de colecistectomía, en las que el diagnóstico postoperatorio realizado por el cirujano fue de patología benigna. Por otra parte, la invasión de estructuras y o de ganglios linfáticos se asocia casi irreversiblemente a incurabilidad y muy corta sobrevida. Por este motivo, el basarse exclusivamente en la pared de la vesícula para determinar el pronóstico de los pacientes, posee la ventaja de que la información es factible de obtener en todos los pacientes con tumores potencialmente curables.

Clasificación de Nevin
I) Mucosa
II) Muscular
III) Invasión de todas las capas de la pared
IV) Invasión de todas las capas de la pared y del ganglio cístico
V) Extensión directa al hígado u otros órganos

Los pacientes se dividen en las siguientes categorías:

- A) *in situ* o mucosos;
- B) musculares;
- C) subserosos;
- D) infiltrantes en el tejido adiposo y
- E) serosos.

La diferencia respecto de la clasificación UICC, es la separación dentro del grupo de pacientes con invasión subserosa de aquellos con invasión del tejido adiposo como entidad aparte y de igual forma, no se agrupan en un mismo estadio a aquellos con invasión mucosa y muscular. Estos cambios fueron efectuados debido al pronóstico completamente diferente que poseen ambos grupos de pacientes y ello llevó a clasificarlos en categorías bien definidas.

Los tumores de la vesícula biliar se clasifican en:

- a) Tumores resecables: Son aquellos que no se han extendido más allá de las paredes de la vesícula o de los conductos biliares, por lo que pueden ser extirpados quirúrgicamente en su totalidad.
- b) Tumores irresecables: El cáncer se ha extendido más allá de las paredes hasta los ganglios linfáticos cercanos u otros órganos vecinos (hígado, estómago, intestinos), por lo que no puede ser extirpado en su totalidad.
- c) Tumores recidivantes: Son aquellos tumores que reaparecen después de haber sido extirpados.

3. Signos, Síntomas y diagnóstico

Dolor abdominal: Localizado casi siempre en el cuadrante superior derecho de la pared abdominal o hipocondrio derecho, similar al dolor conocido como cólico hepático, biliar o vesicular, provocado por el enclavamiento de un cálculo en unos de los conductos biliares.

Náuseas y vómitos: Suele coincidir su presentación con la obstrucción de la vía biliar principal (colédoco) por el tumor que crece.

Ictericia: Como consecuencia del bloqueo de las vías biliares por el tumor, la bilis se acumula en la sangre (*hiperbilirrubinemia*) y tiñe de color amarillento la piel y los ojos (ictericia), mientras que la orina se vuelve muy oscura. Esto ocurre en el 50% de los casos. Dado que la bilirrubina no pasa al tubo digestivo, las heces se vuelven blancas o de color amarillo pálido.

Pérdida de peso no intencionada y anorexia: El tumor puede impedir, cuando alcanza un cierto tamaño, el paso normal de los alimentos; también interfiere la absorción de los nutrientes de los alimentos ingeridos por bloqueo de la liberación en el intestino delgado de los fermentos pancreáticos.

El diagnóstico de lesiones tempranas de este tipo de tumor es la clave para obtener largas sobrevividas. Desafortunadamente, los métodos de imágenes tradicionalmente empleados, son capaces de detectar lesiones que en su mayoría representan estados avanzados de la enfermedad.

Contribuyen a esta baja sensibilidad, la presencia de litiasis vesicular y de alteraciones inflamatorias crónicas, hechos que dificultan considerablemente la observación meticulosa de la pared vesicular. Por otra parte, de nuestra serie de pacientes portadores de tumores potencialmente resecables, un 54% poseían lesiones planas e inaparentes. Estos hechos explican la dificultad que representa el diagnóstico de lesiones tempranas en cáncer vesicular.

Desafortunadamente, en la mayoría de los pacientes el CVB ocasiona los primeros síntomas cuando la enfermedad es incurable.

El 60 al 95% de los casos tiene dolor. La ictericia está presente en el 25-50% de los casos. La anorexia y la pérdida de peso con deterioro general son frecuentes. Tanto la ecografía como la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) permiten estudiar la extensión de la enfermedad y el compromiso

de estructuras vecinas. Ninguno de estos métodos es superior sino que se complementan. La ecografía tiene buena resolución para el estudio de la anatomía de la vesícula.

.La mayor dificultad surge por la anatomía de estas lesiones, ya que sólo la tercera parte son pedunculadas o sésiles y la mayoría son planas o poco sobre elevadas. Por otro lado la coexistencia de litiasis e inflamación de la pared dificulta la detección del cáncer temprano. Una reunión de consenso concluyó que todo pólipo mayor de 10 mm es altamente sospechoso y tiene indicación de colecistectomía. Los pólipos menores de 10 mm deben ser controlados cada 3 meses con ecografía. Si se detecta aumento de tamaño se debe realizar colecistectomía inmediatamente. La TC puede visualizar mejor el compromiso del parénquima hepático y la extensión a órganos abdominales. La TC helicoidal obtiene imágenes en forma *rápida* luego de la inyección de contraste endovenoso.

Esto permite diferenciar el tejido tumoral del normal si ambos tienen diferente irrigación arterio-venosa, ya que a los pocos segundos de la inyección la imagen hepática se hace homogénea. Por el mismo principio la TC helicoidal permite diferenciar un tumor hipervascularizado cuya imagen se realzará durante la fase arterial, de un tumor hipovascular que realzará durante la fase portal (metástasis de cáncer de colon). La RMN puede determinar con mayor certeza el compromiso vascular. Cuando debe descartarse o confirmarse un hemangioma la RMN es especialmente útil, pues este tumor produce una imagen casi patognomónica con el resonador. Al igual que la colangiografía, la RMN permite estudiar la relación del tumor con la vía biliar (colangiorresonancia). Si bien los métodos descriptos permiten evitar una intervención quirúrgica cuando determinan la irresecabilidad del tumor, la situación inversa no es así. Aún cuando no se observen signos de irresecabilidad por estos estudios, sólo la exploración del cirujano determinará si el tumor es resecable.

La biopsia por punción dirigida por ecografía o TC se utiliza frecuentemente para arribar al diagnóstico. La punción dirigida por ecografía tiene la ventaja que

observa la posición de la aguja en tiempo real, mientras que la TC muestra la imagen a posteriori. La biopsia por punción está *contraindicada* cuando el tumor es potencialmente resecable porque tiene un riesgo elevado de diseminación a través del trayecto de la aguja.

En no pocas situaciones la enfermedad se presenta como un gran tumor hepático con desaparición de la vesícula en un paciente sin colecistectomía previa. En estos casos debe realizarse el diagnóstico diferencial con hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, o tumor secundario (colon, páncreas, u otro origen). El sexo femenino, el deterioro del estado general, la ausencia de hepatopatía previa y de síntomas colónicos orientan hacia el cáncer de vesícula. El hepatocarcinoma generalmente tiene antecedentes de hepatopatía crónica, larga evolución y un estado general no tan deteriorado en relación a la masa tumoral. El colangiocarcinoma puede tener un comportamiento de menor agresividad, con una lenta evolución, o tener un curso de evolución más rápida. El tumor secundario es la mayoría de las veces de origen digestivo. En estos casos es importante descartar el origen colónico, pues algunos de estos pacientes pueden curarse aun con metástasis sincrónicas. Los marcadores tumorales pueden ayudar al diagnóstico diferencial. La elevación de la alfafetoproteína es muy sugestiva de hepatocarcinoma. La especificidad depende del valor. El antígeno carcinoembrionario orienta hacia el cáncer metastásico de origen colónico pero la especificidad no es alta aun con valores muy elevados. El CA19-9 puede elevarse por cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, cáncer de colon, obstrucción o inflamación de la vía biliar, por lo cual no resulta útil para el diagnóstico diferencial aun cuando se dose en el líquido biliar.

Tratamiento

Quirúrgico

La única posibilidad terapéutica en cáncer de la vesícula biliar se ha obtenida mediante la resección completa del tumor antes de la existencia de diseminación.

Con el objeto de analizar las diferentes estrategias, es conveniente evaluar los diferentes tipos de tratamientos basados en el grado de desarrollo tumoral, de acuerdo a la etapificación antes expuesta.

Tumores in situ o con invasión mucosa

La lesión está limitada al epitelio vesicular o a la mucosa. De este modo, la posibilidad de diseminación es prácticamente nula a pesar de la existencia de reportes aislados de pacientes con diseminación a distancia.

Posiblemente la invasión de los senos de Rokitansky Aschoff puede permitir la rápida invasión de estructuras profundas en la pared de la vesícula. En general, consideramos que la colecistectomía simple representa la alternativa terapéutica de elección. Como la mayoría de estos pacientes son detectados al analizar la pieza de colecistectomía, el tratamiento de su neoplasia ha sido también realizado.

Tumores con invasión de la túnica muscular

Este grupo de pacientes posee aún un muy buen pronóstico, independiente del tratamiento que se efectúe. La sobrevida global de estos pacientes es de alrededor del 80% a 5 años. La conducta a seguir es variable, existiendo grupos que recomiendan la ejecución de cirugía radical, mientras que otros efectúan una colecistectomía simple.

Tumores con invasión de la subserosa

Este es posiblemente el grupo de pacientes en los que la ejecución de algún tipo de cirugía adicional a la colecistectomía tendría el mejor rendimiento. La sobrevida es de 25% a 5 años, al efectuar sólo este procedimiento, cifra que hace necesaria la adopción de algún tipo de terapia adicional con la intención de alterar la historia natural de la enfermedad. Mediante el análisis de la bibliografía existente así como de nuestros resultados, es factible plantear una cirugía radical al mostrar un efecto beneficioso. Esta consiste en linfadenectomía del pedículo hepático asociado a la resección de los segmentos hepáticos IVa y V. Previo a la ejecución de la resección, es necesario la etapificación de la enfermedad, con el

objetivo de descartar compromiso tumoral más allá del área a resear. Se consideran signos de irresecabilidad el compromiso de los ganglios paraaórticos y retropancreáticos, así como la infiltración directa de estructuras del pedículo hepático tales como la vía biliar o la vena porta.

La resección de la vía biliar, constituye un procedimiento en ocasiones asociado a la cirugía radical. Su indicación se basa en la posibilidad de resear focos de infiltración a ese nivel, esto es discutido, debido a la presencia de extensas redes linfáticas y perineurales alrededor de los restantes elementos de pedículo.

Posterior a la disección del pedículo, se reseca el parénquima hepático.

Tumores con invasión serosa

En términos generales, este grupo de pacientes posee un mal pronóstico, independiente del tratamiento. Del mismo modo, la mayoría de los pacientes que poseen este nivel de invasión son en general irresecables, debido a la invasión de estructuras vecinas o a lo extenso del compromiso linfático. Sin embargo, el enfrentamiento debe ser el mismo que en los pacientes con tumores subserosos.

A pesar de lo anteriormente expuesto, el tratamiento de la colelitiasis constituye el tratamiento de mayor costo efectividad del cáncer de vesícula biliar. Por ser la litiasis el único factor claramente relacionado al cáncer de vesícula, en países con alta incidencia de la enfermedad, estaría indicada la colecistectomía independiente de la presencia de síntomas.

De igual modo, la colecistectomía sería terapéutica en un alto porcentaje de pacientes portadores de un cáncer de vesícula biliar, especialmente en aquellos casos en los que el diagnóstico se realiza posterior al estudio de la pieza de colecistectomía.

Tratamiento quirúrgico Curativo

La cirugía es el único tratamiento curativo para el CVB.

T1a (NOM0). Prácticamente todos los casos en este estadio son hallazgos de colecistectomía. Los ganglios están comprometidos en el 2,5% de los pacientes. Dada la alta probabilidad de curación con colecistectomía sola y debido a que la mortalidad por la colecistectomía ampliada es del 2 al 5% (ver más abajo) existe acuerdo en no reintervenir a estos pacientes. Sin embargo, cuando surge la sospecha intraoperatoria y se hace el diagnóstico por congelación algunos aconsejan la ampliación de la colecistectomía en el momento, debido a que es difícil determinar el grado de penetración por este método³³.

T1b (NOM0). La mayoría de estos tumores corresponde a hallazgos en piezas de colecistectomía. La probabilidad de metástasis ganglionar o hepática por contigüidad es del 15%, por lo cual algunos indican realizar una colecistectomía ampliada. El fundamento es que la supervivencia a los 5 años es 28% con colecistectomía simple²⁰ y cercana al 100% con colecistectomía ampliada. Otros autores no han observado un pronóstico tan ominoso con la colecistectomía simple, por lo que aconsejan no reintervenir²³. Es difícil comparar estas series pues son pequeñas. La rareza de estos casos además dificulta la realización de un ensayo randomizado. Cada caso debe ser decidido en particular, considerando todas las variables, especialmente la experiencia del equipo quirúrgico.

La ampliación de la colecistectomía consiste en explorar primero los grupos ganglionares retroperitoneales (N2) cuyo compromiso determina la imposibilidad de curación y detiene la cirugía (biopsia por congelación). Si los mismos no están comprometidos se procede al vaciamiento del ganglio cístico, los ganglios pericoledocianos, pancreático-duodenales, gastrohepáticos y paraaórticos (N1 y N2). A esto sigue la ampliación del lecho vesicular, para lo cual algunos aconsejan un margen de 2 a 5 cm intrahepático y otros la resección de los segmentos IVb y V. Deben resecarse también los sitios peritrócar si la colecistectomía había sido laparoscópica, pues no es infrecuente la diseminación tumoral por contaminación en este procedimiento quirúrgico³⁶. La morbilidad de la colecistectomía ampliada es del 13 al 40% y la mortalidad del 2 al 5%³³⁻³⁵.

T2 (N0M0). En este estadio el 56% de los casos tiene compromiso ganglionar³³. Existe consenso respecto al tratamiento: la colecistectomía ampliada (en un tiempo si el diagnóstico es pre o intraoperatorio, o con reintervención si es un hallazgo del patólogo). Las series reportan una sobrevida a los 3 y 5 años del 70 al 90% con colecistectomía ampliada, y del 20 al 40% con colecistectomía simple^{23,37-38}. Sin embargo, la comparación debe considerar que se trata de series históricas.

Es difícil que pueda realizarse un ensayo randomizado dada la rareza de los casos con este estadio.

T3 y T4 (N0M0). El 50% y 43% de los tumores T3 tiene invasión de los ganglios y del peritoneo respectivamente³³.

Está en discusión si los tumores T3 y T4 deben realizar colecistectomía ampliada. Las series muestran una sobrevida de alrededor del 15% cuando se realiza este procedimiento²⁴.

Sin embargo estos estudios incluyen pacientes altamente seleccionados pues tienen tumores cuidadosamente estudiados (stage migration) y son pacientes con muy buen estado general, dado que la colecistectomía ampliada en estos casos comprende la resección de la vía biliar extrahepática y a veces la duodenopancreatectomía. Nuevamente, cada paciente debe analizarse en forma individual teniendo en cuenta todas las variables, especialmente la experiencia del equipo quirúrgico, y sabiendo que la única alternativa curativa es la cirugía.

N1 potencialmente resecables. Si bien existen grupos que reportan sobrevidas de 15% a los 5 años²⁴ el beneficio de la cirugía es muy discutible pues se trata de grandes resecciones con una mortalidad mínima del 15%. Es por ello que la mayoría de los grupos no opera pacientes en este estadio.

Paliativo

La ictericia obstructiva se presenta en el 25 a 50% de los casos de CVB, y deteriora significativamente la calidad de vida, produciendo prurito intratable, trastornos psicológicos, predisposición a la colangitis, y deterioro de la función hepática, lo que a su vez dificulta el manejo de la medicación analgésica y paliativa. Por todo ello la descompresión de la vía biliar se indica siempre, excepto cuando la expectativa de vida es muy corta o el estado general es muy malo. Los procedimientos más utilizados son la derivación biliodigestiva y el drenaje percutáneo. La colocación de stents endoscópicos es dificultosa ya que habitualmente existen grandes masas hiliares o compromiso extenso de la vía biliar extrahepática.

La obstrucción duodenal se presenta en el 30 al 50% de los casos. Los síntomas mejoran con la realización de gastroenteronastomosis. Si el estado general del paciente no lo permite o la expectativa de vida es muy corta, se puede descomprimir y aliviar los síntomas a través de la colocación de una sonda nasogástrica o una gastrostomía percutánea.

5. Radioterapia

Adyuvante y neo adyuvante

La mayoría de los pacientes que se somete a colecistectomía con intento curativo tiene recaída. La mayoría de éstas son locales o regionales y constituyen la causa más frecuente de óbito en los pacientes con CVB. En efecto, en pocos casos la causa de muerte es la enfermedad a distancia. Es por ello que es razonable agregar a la cirugía la radioterapia (con o sin quimioterapia) como modalidad de tratamiento, especialmente en los pacientes con alto riesgo de recaída (T2 en adelante). Debido a que la recaída locorregional se manifiesta en los territorios ganglionares y peritoneo, el campo de la radioterapia adyuvante abarca todo el abdomen y el territorio N1.

Lynch y col. estudiaron en un ensayo no randomizado a 34 pacientes con tumores T1b o mayor que habían sido sometidos a colecistectomía sin enfermedad macroscópica residual⁴⁰. Veinte recibieron radioterapia abdominal total y sobre lecho vesicular y ganglionar regional, con quimioterapia concurrente (5-fluorouracilo la primera y la última semana). Catorce pacientes fueron observados solamente. La sobrevida global a los 5 años fue 62% para el grupo irradiado y 28% para el grupo seguido con observación. Baeza y col. trataron a 53 pacientes con tumores extendidos a serosa o ganglios con radioterapia abdominal total con superposición al lecho vesicular y territorio ganglionar regional. La sobrevida a los 3 años fue 53%. Existe experiencia con otras modalidades de radioterapia. Todoroki y col. trataron pacientes con CVB estadio IV utilizando cirugía radical solamente (26) o cirugía radical con radioterapia intraoperatoria (17). La sobrevida fue 0 y 10% respectivamente. Aretxabala y col. estudiaron a 18 pacientes con radio/quimioterapia (5-fluorouracilo) concurrente preoperatoria (neoadyuvancia). Trece pacientes pudieron recibir una resección radical de los cuales el 57% se encontraban vivos a los 5 años.

Estos resultados muestran una sobrevida superior a la que se reporta en series sin radioterapia. Sin embargo dado que la comparación no está realizada dentro de un ensayo randomizado, es posible que la diferencia se deba a la selección de pacientes y a la migración de estadio (los pacientes sometidos a tratamientos investigacionales tienen muy buen estado general, son más jóvenes, y la estadificación se realiza con métodos no usados rutinariamente). Hasta que se lleven adelante estudios randomizados (multicéntricos y multinacionales) debemos tomar decisiones en base a la evidencia actual. Esta resulta insuficiente para recomendar la radioterapia adyuvante o neoadyuvante en todos los pacientes.

Sin embargo, dado que la sobrevida para los tumores T3 y T4 N0 M0 es de solamente el 20% con cirugía sola, existen casos cuya decisión individual debe discutirse en el equipo oncológico (por ejemplo, pacientes jóvenes, operados en forma radical, con invasión de serosa o hígado)

Paliativa

La radioterapia externa tiene una tasa de respuesta del 20 al 70% con dosis de 45Gy y produce alivio de la ictericia en hasta el 80% de los casos⁴⁴. Estas cifras nos muestran que, a menos que el estado general del paciente sea muy malo o la expectativa de vida muy corta, la radioterapia tiene un rol definido como tratamiento paliativo del CVB irresecable, es decir en la mayoría de los casos.

6. Quimioterapia

Se han ensayado varios esquemas de quimioterapia utilizando una o varias drogas combinadas, la mayoría a base de 5-fluorouracilo. Las tasas de respuesta oscilan entre 0 y 31%, sin modificación de la sobrevida⁴⁵⁻⁴⁷. Debido a que estas series tienen un bajo número de pacientes la confiabilidad de los resultados es pequeña (intervalos de confianza anchos).

La falta de eficacia de estos esquemas ha llevado a la búsqueda de nuevas drogas. Entre ellas la más estudiada es la gemcitabina. Gallardo y colaboradores reportaron la experiencia de gemcitabina en CVB en Chile. Paralelamente, en Argentina desarrollamos una experiencia idéntica, con iguales dosis y criterios de inclusión. Por ello con el Dr. Gallardo decidimos reportar la experiencia conjunta⁴⁹. La gemcitabina fue utilizada en 42 pacientes (35 con CVB, 7 con colangiocarcinoma). La tasa de respuesta global para 33 pacientes evaluables con CVB fue del 33% (11 respuestas parciales). Siete pacientes (21%) alcanzaron enfermedad estable. La mediana de duración de respuesta fue 4,5 meses. La mediana de sobrevida fue 7,5 meses con 26% de los pacientes vivos al año. La gemcitabina produjo una disminución significativa del consumo de analgésicos, con muy buena tolerancia (sólo 2 pacientes con toxicidad grado 4 y ninguna muerte tóxica). En una experiencia similar Gebbia V. y col. utilizaron gemcitabina como monodroga en 12 pacientes con cáncer de vesícula y en 6 con cáncer de vías biliares. De los 18 pacientes 4 (22%) alcanzaron respuesta y 5 (28%) enfermedad estable. La mediana de duración de respuesta fue 4,5 meses; la mediana de

sobrevida 8 meses. La toxicidad fue muy baja. La coincidencia en los resultados de ambos trabajos aumenta la confiabilidad de los mismos. Si bien representan un avance respecto a los esquemas anteriores es necesario mejorar las tasas y la duración de las respuestas, a efectos de modificar la sobrevida.

La buena tolerancia a la gemcitabina como monodroga y la posibilidad de disminuir la resistencia llevaron a realizar ensayos junto a otras drogas, entre las cuales la combinación gemcitabina-cisplatino es la más estudiada. Doval y col.⁵¹ trataron a 30 pacientes con este esquema. Solamente 17 fueron evaluables para respuesta de los cuales uno obtuvo respuesta completa y 8 respuesta parcial para una tasa global del 53%. Siete pacientes alcanzaron enfermedad estable (41%). La toxicidad fue moderada con 7 y 11% de neutropenia grado 3 y 4 respectivamente. Carraro y col.⁵² reportaron la experiencia con gemcitabina y cisplatino en 10 pacientes con adenocarcinoma de la vesícula y vía biliar. Tres alcanzaron respuesta completa de los cuales 2 son de larga duración (comunicación personal) y 2 respuesta parcial para una tasa global del 50%. Cuatro pacientes (40%) obtuvieron enfermedad estable. La mediana de sobrevida fue 11,7 meses. Se observaron 2 muertes durante el tratamiento. Reyes y col. están llevando adelante otro ensayo de fase II para analizar el efecto de la combinación de gemcitabina y cisplatino en CVB. El análisis interino de los resultados⁵³ mostró que se superó la tasa de respuesta mínima requerida para continuar el reclutamiento. Se aguardan los resultados definitivos.

Se han utilizado otras combinaciones con gemcitabina. Gebbia V y col. estudiaron el esquema gemcitabina/ leucovorina/5-fluorouracilo en 22 pacientes con cáncer de vesícula y vías biliares. Se observó respuesta parcial en 8 pacientes (36%) y enfermedad estable en 5 (23%). La mediana de sobrevida fue 11 meses con 36% de los pacientes vivos al año. La toxicidad fue moderada con un 14% de diarrea y estomatitis, y un 18% de neutropenia grado 3. Jani y col. estudiaron la combinación de irinotecan y gemcitabina en 14 pacientes con colangiocarcinoma y cáncer de vesícula. Se observó respuesta parcial en 2 pacientes (14%) y enfermedad estable en 6 (43%). Los efectos adversos grados 3 y 4 se presentaron

en más del 50% de los pacientes. Hubo 2 muertes, 1 debido a neumonía sin neutropenia.

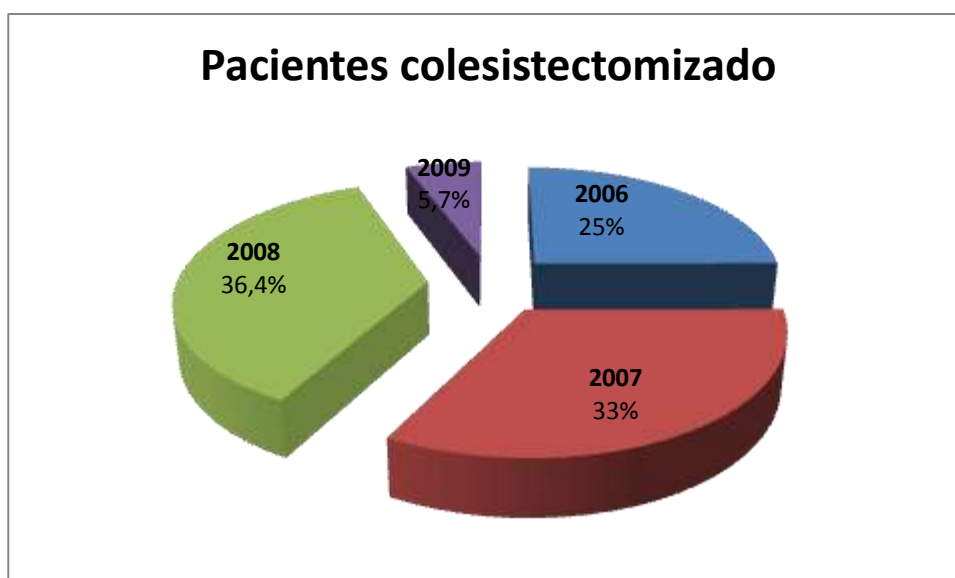
En resumen, la incorporación de gemcitabina a la terapéutica para el CVB permitió aumentar el porcentaje de respuesta comparado a los esquemas clásicos basados en 5- fluorouracilo. Las tasas de respuesta aumentaron aún más con la combinación gemcitabina-cisplatino, y empezaron a observarse respuestas completas. Sin embargo, el principal objetivo del tratamiento es la sobrevida y no sabemos si esta combinación la modifica. Es necesario llevar adelante un ensayo de fase III comparando gemcitabina/cisplatino contra 5-fluorouracilo o mejor tratamiento de soporte para demostrar que se puede prolongar la sobrevida o mejorar la calidad de vida de los pacientes con CVB irresecable.

Por otro lado, es necesario continuar la búsqueda de otras estrategias para el tratamiento, que deberían basarse en el conocimiento de la biología molecular. Ello permitirá el hallazgo de nuevos blancos terapéuticos, tal como ha sucedido en otras neoplasias como el cáncer de mama y el Her-2-neu, los linfomas no Hodgkin y el rituximab, los sarcomas del estroma gastrointestinal y el c-kit como blanco del imatinib, etc. Además, el avance de la biología molecular ayudará a detectar factores de riesgo y alteraciones preneoplásicas que permitan realizar un diagnóstico temprano y disminuir la alta mortalidad que produce el CVB.

IV. ANÁLISIS Y RESULTADOS

INCIDENCIA DE CANCER DE VESICULA BILIAR FEBRERO 2006 - FEBRERO 2009

INCIDENCIA DE CANCER DE VESICULA BILIAR FEBRERO 2006 - FEBRERO 2009				
AÑO	# de casos	%	#casos CA VB	%
2006	78	25%	3	75%
2007	103	33%	1	25%
2008	114	36,40%	0	0%
2009	18	5,70%	0	0%
TOTAL	313	100%	4	100%



Fuente: Historia clínica del archivo de cirugía general y resultados de histopatología

Elaboración: Jorge Ramiro Aldean Riofrio, Roberth Alexander Cuastumal

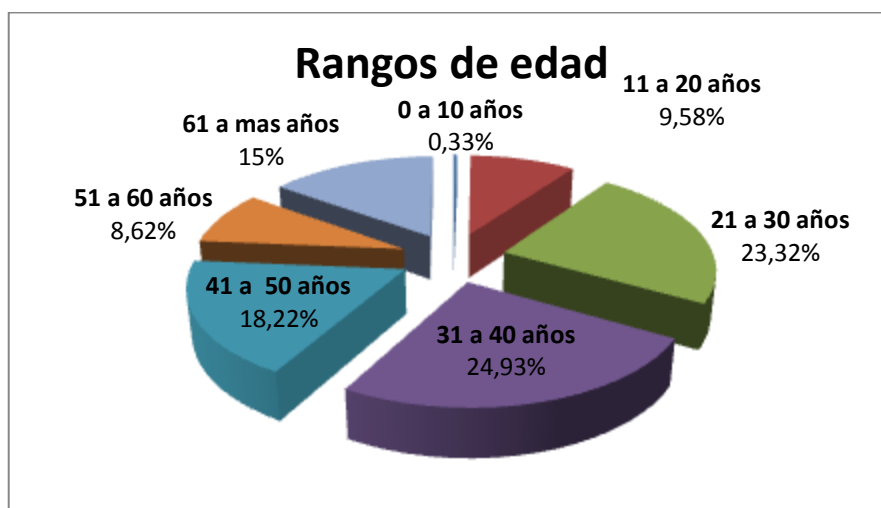
I.

ANALISIS:

Los datos obtenidos durante la presente investigación, demuestran que el 1,27% de las muestras sometidas a estudios histopatológicos, son compatibles con cáncer de vesícula biliar, en comparación con el 98,73% de estas no lo son y solo muestran cambios inflamatorios tanto microscópicos como macroscópicos.

EDAD MÁS FRECUENTE DE CA DE VB

EDAD MAS FRECUENTE DE CA DE VB				
rango	# casos	%	#casos CA VB	%
0 a 10	1	0,33%	1	25%
11 a 20	30	9,58%	0	0%
21 a30	73	23,32%	1	25%
31 a 40	78	24,93%	0	0%
41 a 50	57	18,22%	0	0%
51 a 60	27	8,62%	0	0%
61 a mas	47	15,00%	2	50%
Total	313	100,00%	4	100%



Fuente: Historia clínica del archivo de cirugía general y resultados de histopatología

Elaboración: Jorge Ramiro Aldean Riofrio, Roberth Alexander Cuastumal

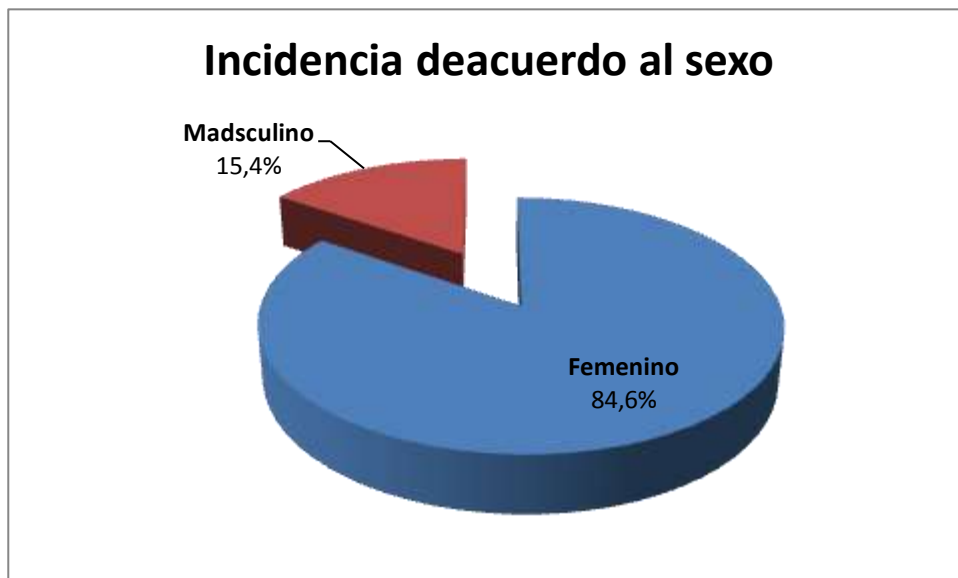
I.

ANALISIS:

Los datos que se ha podido recolectar de las muestras sometidas a examen histopatológico, entre los cuales se ha podido encontrar que entre la edad de 0 a 10 años, 0,33% de estas son compatibles con cáncer de vesícula biliar, entre los 21 a 30 años lo que corresponde al 23,32% uno de ellos es compatible con CA de vesícula biliar, y del 15% dos de ellos es compatible con CA de vesícula biliar en personas mayores de 61 años.

INCIDENCIA DEACUERDO EL SEXO

INCIDENCIA DEACUERDO EL SEXO				
SEXO	# casos	%	#casos CA VB	%
FEMENINO	265	84,60%	1	25%
MASCULINO	48	15,40%	3	75%
Total	313	100,00%	4	100%



Fuente: Historia clínica del archivo de cirugía general y resultados de histopatología

Elaboración: Jorge Ramiro Aldean Riofrio, Roberth Alexander Cuastumal

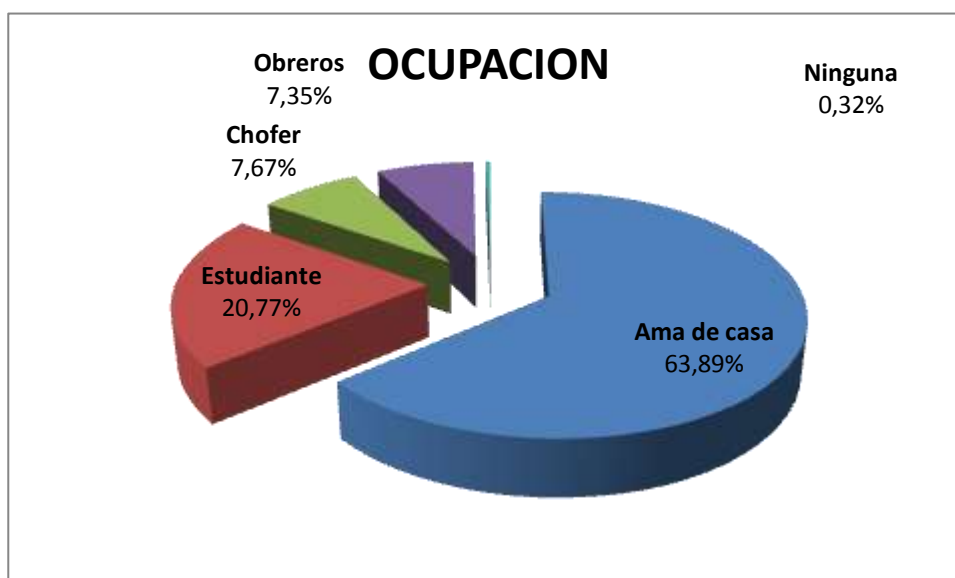
I.

ANALISIS:

Después realizar un análisis de los datos se ha podido comprobar de forma estadística que de las 313 muestras de vesícula biliar sometidas al examen histopatológico, 48 casos que corresponde 15,40 % son Hombres, de cuales 1 presenta Ca de VB, mientras que 265 casos que corresponden al 84,60 % son mujeres de las cuales 3 presentan Ca de VB.

INCIDENCIA DEACUERDO A LA OCUPACION

INCIDENCIA DEACUERDO A LA OCUPACION				
OCUPACION	# casos	%	#casos CA VB	%
AMA DE CASA	200	63,89%	3	75%
ESTUDIANTE	65	20,77%	0	0%
CHOFER	24	7,67%	0	0%
OBREROS	23	7,35%	0	0%
NINGUNA	1	0,32%	1	25%
TOTAL	313	100,00%	4	100%



Fuente: Historia clínica del archivo de cirugía general y resultados de histopatología

Elaboración: Jorge Ramiro Aldean Riofrio, Roberth Alexander Cuastumal

I.

ANALISIS:

De los datos obtenidos se ha podido comprobar que la mayor incidencia se ha podido detectar en el grupo de amas de casa que corresponde al 63,89% y de las cuales 3 de los miembros de este grupo son compatibles con Ca de vesícula biliar, uno de los casos se ha podido detectar en una persona joven que todavía no realiza una actividad profesional que corresponde a 0,32%.

V. DISCUSIÓN

El cáncer de vesícula biliar es un importante problema de salud pública en el mundo estudios serios demuestran que es la sexta enfermedad común gastrointestinales en los Estados Unidos, tras el cáncer de colon, páncreas, estómago, hígado y esófago, Sin embargo en este país es relativamente poco frecuente con una incidencia anual estimada de 1 o 2 casos por 100 000 personas y la mayor parte de signos o síntomas son inespecíficos y poco asociados con la patología lo que hace el diagnóstico precoz de esta patología poco frecuente y un verdadero desafío. Aproximadamente 50% de los casos en este país se encuentran incidentalmente durante colecistectomía o cirugía por otras razones, demostrándose que es una neoplasia muy agresiva con una tasa de supervivencia a los 5 años en sólo el 5% de los pacientes.(1)

Por otra parte los países de Europa realizaron sus propios registros de 27 estados miembros cuando estaban disponibles desde 1980 hasta 2004 (Dinamarca, Italia, Luxemburgo, Portugal, el Reino Unido, Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Portugal, España, Suecia y Reino Unido, incluyendo al país latinoamericano (Chile) con mas alta incidencia y mortalidad por dicha neoplasia. (1)

Dato más importante recopilado de dicho estudio durante el periodo de calendario ya mencionado, es que se considerado como antecedente importante la revisión de los tres diferentes formatos de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) que se utilizaron en años anteriores y la clasificación de muerte por cáncer fue recodificada, para todos los períodos de calendario y los países involucrados, según la Novena Revisión de la [ICD 12]; hemos considerado todos los canceres de vesicula y se ha reclasificado todos los tipos, Cáncer de Vesicula, Ca hepático y como las neoplasia de las vías biliares intra y extrahepaticas, de esta forma se

¹ **Epidemiology of biliary tract cancers: an update:** ¹*Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri', Milan* ²*Istituto di Statistica Medica e Biometria 'G.A. Maccacaro', Università degli Studi di Milano, Milan, Italy* ³*Cancer Epidemiology Unit and Cancer Registries of Vaud and Neuchatel, Institut de médecine sociale et préventive (IUMSP); Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et, Université de Lausanne, Lausanne, Switzerland* ⁴*International Agency for Research on Cancer, Lyon, France* *Correspondence to: Dr G. Randi ScD., Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri', Via La Masa, 19, 20156 Milan, Italy. Tel: +39-02-39014665 begin_of_the_skype_highlighting +39-02-39014665 end_of_the_skype_highlighting; Fax: +39-02-33200231; E-mail: randi@marionegri.it

pudo obtener que la tasa de mortalidad más elevadas entre las mujeres se observó en Chile (16.6/100 000), seguidos de los países seleccionados en el centro de Europa, es decir, la República Checa, Hungría y Eslovaquia (entre 4,1 y 4.7/100 000) y Japón (4.0/100 000). La Tasa entre los hombres, la tasa más alta se observó en Chile (7.8/100 000), seguido por Japón (5.1/100 000) y algunos países de Europa central (2-3.5/100 000) y la relación F / M fue mayor en el centro de Europa y Sur América, mientras que la relacion M/F fue mayor en Japón (2)

Después de los estudios ya mencionados, con datos claros y un análisis riguroso, creemos que el cáncer de vesícula en Latinoamérica y fundamentalmente en Chile es un problema grave de salud, por el aumento sostenido que muestra de su tasa de mortalidad en los últimos 20 años, donde representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, sobrepasando al cáncer de mama y cervicouterino.

Existen 2 últimos estudios serios realizados en este país, para el primero se tomo encuentra todas las neoplasia de la vesícula biliar que de acuerdo al (CIE-10 C23 código) y de la vía biliar extrahepática en CIE-10 C24 código, que en adelante son denominadas como Tracto biliar, estas son neoplasias relativamente raras con una amplia las variaciones en las tasas de incidencia en todo el mundo. La mayor de las tasas de incidencia de cáncer se ven dentro de América Latina (por ejemplo, hasta 9,3 por 100 000 para los hombres y el 25,3 por 100 000 para las mujeres en Chile), pero la enfermedad también es frecuente en el norte de la India, Japón, Corea y algunos países de Europa oriental ³(2)

¹ **Epidemiology of biliary tract cancers: an update:** ¹*Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri', Milan* ²*Istituto di Statistica Medica e Biometria 'G.A. Maccacaro', Università degli Studi di Milano, Milan, Italy* ³*Cancer Epidemiology Unit and Cancer Registries of Vaud and Neuchatel, Institut de médecine sociale et préventive (IUMSP); Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et, Université de Lausanne, Lausanne, Switzerland* ⁴*International Agency for Research on Cancer, Lyon, France* *Correspondence to: Dr G. Randi ScD., Istituto di Ricerche Farmacologiche 'Mario Negri', Via La Masa, 19, 20156 Milan, Italy. Tel: +39-02-39014665 begin_of_the_skype_highlighting +39-02-39014665 end_of_the_skype_highlighting; Fax: +39-02-33200231; E-mail: randi@marionegri.it

2. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile: A population-based ecologic study Marcelo E. Andia^{1,2}, Ann W. Hsing^{3,4}, Gabriella Andreotti³ and Catterina Ferreccio¹, Departamento de Salud P_blica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Cat_olica de Chile, Santiago, Chile, Departamento de Radiolog_ia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Cat_olica de Chile, Santiago, Chile, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD

Aunque el cáncer de la vesícula biliar es el cáncer más común del Tracto biliar, su incidencia global, y su proporción de los cánceres del Tracto Biliar, varía sustancialmente entre las regiones y de género (por ejemplo, el 18,9% entre los hombres

en Dinamarca y 93,6% entre las mujeres en Nueva Delhi, India (2) Por lo general ocurre en pacientes con antecedentes de litiasis biliar y colecistitis crónica (2)

El segundo estudio realizado en este país muestra que el diagnóstico es tardío, su pronóstico es malo y su tratamiento no está bien estandarizado. Llama la atención que, siendo una enfermedad que afecta potencialmente a una población con factores de riesgo conocidos, como la presencia de colelitiasis, género femenino y la edad, comunes a nuestra investigación, exista un gran número de casos de diagnóstico tardío que reduce la opción terapéutica quirúrgica y ensombrece radicalmente el pronóstico, la incidencia que se maneja en el presente estudio que se realizó en los últimos 30 años, en el Hospital Clínico, Csendes publica 46 casos de cáncer de la vesícula biliar con 6 meses de promedio de supervivencia y el 80% fallece antes de un año. Encontrando una prevalencia de cáncer de vesícula en un 3,4% de mujeres sometidas a colecistectomía y un 1,3% en hombres, de un total de 10468 colecistectomías efectuadas en este centro. Similar a los datos obtenidos por nuestra investigación con una muestra más pequeña pero que arroja datos muy parecidos que indican aumento de la incidencia a pesar de la colecistectomía profiláctica en los últimos años.

En lo que se refiere al tratamiento tenemos que mencionar que a nivel de nuestro país y particularmente de provincia son pocos los estudios realizados y solo se cuentan con informes retrospectivos sobre el mal pronóstico de esta enfermedad. Mientras tanto sin ir tan lejos en Latinoamérica, particularmente en Chile se

2.-Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile: A population-based ecologic study Marcelo E. Andia^{1,2}, Ann W. Hsing^{3,4}, Gabriella Andreotti³ and Caterina Ferreccio¹, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD

publico hace algunos años los resultados del primer protocolo prospectivo de cirugía resectiva ampliada, coincidiendo con todos los estudios hechos en ese país, así como los realizados en otros países donde queda establecido que la cirugía es la herramienta más importante en el tratamiento del cáncer de vesícula. Por otra parte se concluyo, gracias a estudios focalizado sólo en los pacientes portadores de tumores con infiltración muscular, subserosa y algunos serosos, igual que la cirugía es la herramienta más importante en el tratamiento del cáncer de vesícula. Desechando a los cánceres etapa IV de la clasificación TNM, es decir, con infiltración de hígado de más de 2 cm, como lesiones en las que no habría efecto terapéutico sobre la evolución natural de la enfermedad, posteriormente y luego de algunos años un nuevo grupo se planteó la necesidad de aplicar estos conceptos más agresivos de cirugía resectiva ampliada, con la intención de mejorar nuestros resultados en el enfrentamiento de la enfermedad. Iniciando con la aplicación del protocolo prospectivo de cirugía resectiva en el cáncer de vesícula biliar para pacientes con enfermedad limitada a la vesícula o con extensión extravesicular, susceptibles de ser sometidos a una resección en bloque, norma que ha sido adoptada en los últimos años por la escuela de cirugía ecuatoriana gracias a estos estudios, entre otros estudios internacionales, es importante mencionar que aun no se cuenta con estudios encaminados al tratamiento quirúrgico en el país.

VI. CONCLUSIONES

1. La incidencia de cáncer de vesícula biliar en usuarios colecistectomizados, en el servicio de cirugía general del Hospital Isidro Ayora de la ciudad Loja es de 4 casos, en el lapso de 3 años, con una muestra muy amplia que constituyen todas las piezas quirúrgicas de vesícula biliar registradas en 313 casos los cuales fueron sometidas a estudio histopatológico realizado en el mismo hospital de febrero 2006 a febrero 2009.
2. Se estableció que la edad más frecuente de los usuarios diagnosticados con un examen histopatológico de CA de vesícula biliar es en mayores de 61 años de edad.
3. Además se determinó que la incidencia del cáncer de vesícula biliar es más frecuente en las mujeres, que cuenta con un número de tres casos, en relación al de los hombres que solo cuentan con un solo caso, lo cual nos lleva a obtener una clara relación de hombre-mujer de 3 a 1
4. Conocimos que la ocupación más frecuente de los usuarios diagnosticados de cáncer de vesícula biliar es en las amas de casa y de forma especial en las mayores de 61 años con antecedentes de colecistitis crónica.
5. Finalmente concluimos que la colecistitis-colelitiasis es una patología muy frecuente en nuestro medio, especialmente en mujeres, entre los 20 a 40 años y junto a ello siendo la resolución quirúrgica una de las opciones terapéuticas más empleadas para estas patologías, disminuye la frecuencia de presentación de CA de vesícula biliar al mínimo de casos como se puede observar en esta investigación, esto debido a la extirpación de dicha estructura anatómica la cual cursa durante las patologías ya mencionadas con un proceso inflamatorio, en la mayor parte de los casos crónicos, como ya es conocido y respaldado por estudios científicos nacionales e internacionales, su ausencia (vesícula) evita una evolución con las conocidas complicaciones o la presencia de dicha neoplasia.

VII. RECOMENDACIONES

1.- En vista de que no existen trabajos sobre este tema recomendamos a los estudiantes del Área de la Salud realizar investigaciones futuras sobre este tema, tomando como apoyo este trabajo con la finalidad de ampliar los conocimientos, establecer seguimientos a esta patología para realizar un adecuado y óptimo control de la enfermedad.

2.- De acuerdo a nuestro estudio determinamos que un 75% de las mujeres que presentan esta patología son amas de casa, factor posiblemente relacionado con los hábitos alimenticios y actividad de las mismas, por lo que creemos que en futuras investigaciones deben incluirse variables cualitativas con respecto a los hábitos alimenticios, de sedentarismo, etc.

3.- Basados en nuestros resultados y según estudios de la revista chilena de cirugía, recomendamos y creemos que es muy lógica y adecuada la indicación de colecistectomía a todos los pacientes con diagnóstico de colelitiasis o colecistitis crónica con o sin sintomatología, particularmente en pacientes comprendidos entre los 20 y 40 años de edad, especialmente mujeres ya que la mayor parte de cánceres vesiculares son un hallazgo de las colecistectomía, por lo que al indicar este tipo de cirugía a la población se podría prevenir dicha neoplasia o en el mejor de los casos diagnosticarlo en estadios más tempranos, por lo tanto con mejores pronósticos.

4.- Además consideramos que el patólogo juega un papel muy importante en la búsqueda, detección y tratamiento Ca de la V.B, por lo recomendamos que se implemente como protocolo postoperatorio el envío de todas las muestras obtenidas por una colecistectomía realizada en el servicio de cirugía del Hospital Isidro Ayora, independientemente de que la pieza quirúrgica presente o no cambios macroscópicos puesto que el diagnóstico solo se da por un examen histopatológico, además de ellos es muy importante la obtención de los resultados, los cuales son responsabilidad de todo el equipo quirúrgico para un correcto seguimiento a este tipo de paciente.

5.- Concienciar e influir en la gente sobre estos y otros problemas de salud para que tengan alguna información sobre básica que les permita tomar decisiones sobre el cuidado de su salud y evitar las complicaciones especialmente la colelitiasis y colecistitis, estas normas de vida pueden ser impartidas por el personal de salud (auxiliares de enfermería, enfermeras, internos rotativos, médicos residentes, médicos posgradistas y médicos tratantes) con un vocabulario sencillo que permita la fácil comprensión del mensaje.

VIII. BIBLIOGRÁFIA

Nervi F. Cáncer de la Vesícula biliar en Chile. Rev Med Chile 2001; 129: 979-81.

Lazcano-Ponce E, Miquel J, Muñoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba I, et al. Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. Cancer J Clin 2001; 51: 349-64.

Roa I. Carcinoma Incipiente de la vesícula biliar. Estudio de 196 casos. Rev Med Chile 2001; 129: 1113-20.

Roa I, Araya J, Wistuba I, Villaseca M, De Aretxabala X. Es el cáncer de la vesícula biliar una enfermedad de mal pronóstico. Rev Med Chile 2002; 130: 1295-302.

Curley S.A. "The Gallbladder" in Cancer Medicine, Holland and Frei, B.C. Decker Inc, Hamilton, London; 5th edition, 2000, páginas 1415-21.

Gallardo J., Rubio B., Harbs H., et al. Avances en cáncer de vesícula biliar. Rev Chil Cancerología y Hematología; 10: 79-86, 2000.

Maluenda F. Cirugía mínima aceptable para cáncer de vesícula biliar. Consenso en cáncer de vesícula biliar, Santiago de Chile, noviembre de 2001 (en impresión).

Roa I, Ibacache G, Melo A, Morales E, Villaseca M, Araya J et al: Carcinoma subseroso de la vesícula biliar: Expresión del complejo. 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

Maluenda F: Cáncer de la vesícula biliar. Resultados de la cirugía resectiva. Rev Chil Cir 2002; 54: 464-73

Vassallo, J.A.; Barrios, E.- Actualización Ponderada de los Factores de Riesgo del Cáncer. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 2003.

Mortalidad por causa específica. Departamento estadísticas e información de salud. Ministerio de Salud, Chile 2001.

Dr. Xabier de Aretxabala, F.A.C.S. Depto. de Cirugía – Facultad de Medicina – Universidad La Frontera 2009.

Roa I, De Aretxabala X, Araya J. Elementos morfológicos pronósticos en el cáncer de la vesícula biliar. Rev Med Chil 2002; 130: 387-395.

Silva F, Alvarez C, Vergara J. Cáncer de la vesícula biliar en colecistectomías en los hospitales del SSMS. Rev Chil Cir 2000; 52: 167-170

IX. ANEXOS

ENCUESTA

**ENCUESTA PARA APLICAR A PACIENTES
COLECISTECTOMIZADOS EN EL SERVICIO DE CIRUGIA DEL HIA,
CON RESULTADO HISTOPATOLOGICO POSTIVO A CANCER DE
VESICULA BILIAR, REALIZADO EN EL MISMO HOSPITAL O EN
OTRAS INSTITUCIONES.**

- Numero de Historia Clínica.....
- Nombre y apellido.....

- Edad:

20-30.....

30-40.....

40-50.....

50-60.....

Mayores de 60.....

- Sexo:

Masculino.....

Femenino.....

- Profesión/ocupación.....
- Resultado del Histopatologico: Ca de vesícula Biliar

Fecha y hora del examen.....

Nombre de la institución.....

Responsable.....

Resultado:

POSITIVO.....TIPO.....

NEGATIVO.....