

HOSPITAL GENERAL DOCENTE “IVÁN PORTUONDO”. SAN ANTONIO DE LOS BAÑOS

CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR, A PROPÓSITO DE UN CASO

Dra. Milay Bello Núñez⁽¹⁾, Dr. Martín Rapado Viera⁽²⁾.

1. Especialista I grado en Gastroenterología
2. Especialista I grado en Medicina Interna

RESUMEN

El cáncer de vesícula biliar es una enfermedad poco frecuente a nivel mundial. Existen distintos factores de riesgo asociados a la misma, como la edad mayor de 50 años y la presencia de litiasis vesicular. La litiasis desencadena una respuesta inflamatoria continua con liberación de promotores tumorales que ejercen su efecto nocivo sobre el epitelio dañado previamente. El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente, constituyendo los carcinomas escamosos, adenoescamosos y otros, los de menor frecuencia. Se presenta un paciente adulto masculino, de la raza blanca, con antecedentes de litiasis vesicular, que presentó al ingreso un síndrome icterico con signos de colangitis; al que se le realiza diagnóstico imagenológico, histopatológico y endoscópico de una neoplasia adenoescamosa de vesícula biliar. Es fundamental identificar los factores de riesgo que favorecen la aparición de esta tumoración, para determinar las medidas de prevención y control, ya que la detección temprana y resección oportuna, son de vital importancia en la sobrevida de estos pacientes.

Descriptores DeCS: **NEOPLASIAS DE LA VESICULA BILIAR/cirugía; NEOPLASIAS DE LA VESICULA BILIAR/cintigrafía; NEOPLASIAS DE LA VESICULA BILIAR/radiografía .**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la vesícula es un tumor de alta malignidad, que infiltra precozmente los tejidos vecinos y que es imposible de curar salvo cuando es encontrado como carcinoma in situ, en el cual no hay invasión del estroma, siendo estos casos hallazgos de anatomía patológica en vesículas extirpadas por otros procesos. Este tumor es bastante raro, (3% a 4% de los carcinomas del aparato digestivo) representa un 85 a 90% de todos los tumores primarios de la vesícula. Las mujeres se afectan con una frecuencia 3 a 4 veces mayor que los hombres y su incidencia aumenta con la edad; las tres cuartas partes de los pacientes tienen más de 60 años

En el año 2005 se diagnosticaron un total de 58 casos de Síndrome Ictérico de tipo obstructivo en pacientes ingresados en la sala B del servicio de Medicina Interna del Hospital “Iván Portuondo”,

fueron múltiples las causas encontradas ocasionando el mismo, entre ellas :la litiasis coledociana, neoplasias de los ductus biliares extrahepáticos, ampulomas, neoplasias benignas, etc. Solamente en uno de los casos se realizó el diagnóstico de Cáncer Primario de Vesícula Biliar.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino, de 72 años con antecedentes de salud anterior que 30 días antes del ingreso comienza con decaimiento intenso, es traído al cuerpo de guardia y valorado por la guardia de Medicina Interna, asociado a esta sintomatología aparece fiebre de 39°C de 5 días de evolución, preferentemente en horas de la tarde y dolor en epigastrio, sordo, que irradiaba a flanco derecho, que no tenía relación con los alimentos, 24 horas después de haber comenzado la fiebre comienza con coloración amarilla de piel y mucosas ,orinas oscuras (colúricas) y heces fecales de aspecto blanquecino, primariamente fue interpretado como una colangitis y se instauró tratamiento médico antibiótico (Rocephin) por 7 días, con mejoría del cuadro febril pero persistiendo del íctero.

Al examen físico se encontró coloración amarilla de piel y mucosas de aspecto verdínico y hepatomegalia que rebasaba 3cm el reborde costal, de borde liso y algo doloroso.

En los días sucesivos al ingreso su estado general fue empeorando y se asoció al cuadro gran anorexia y toma del estado general.

Complementarios positivos

Hb: 9.0 g/l

Hto: 0.31

Eritrosedimentación: 113 mm

ALAT: 19 u/l

ASAT: 58 u/l

Glicemia: 2.2 mmol/l

Parcial de Orina: Normal

Pigmentos biliares en Orina: Positivo

Fosfatasa Alcalina: 800 U/L

Coagulograma completo: Normal

Bilirrubina Total: 94mmol/l Directa: 63mmol/l

Marcadores Virales: Antígeno de superficie: Negativo; Anti-VHC: Negativo; IgM anti-VHA: Negativo; Anti-VHE: Negativo

Ecografía de hipocondrio derecho: Hepatomegalia de 2 cm , vesícula que mide 122 mm en su eje longitudinal con imagen de litiasis en su interior , tiene contornos irregulares con aspecto tumoral, no dilatación de vías biliares intrahepáticas, no se logra visualizar páncreas.

TAC de abdomen: Cálculo en vesícula con engrosamiento de la pared en relación con proceso tumoral intravesicular, existen otras áreas hipodensas intrahepáticas que corresponden con posibles metástasis. Discreto engrosamiento del páncreas en su porción cefálica, que no es concluyente de proceso tumoral.

Laparoscopia: Hígado que impresiona ligeramente aumentado de tamaño de color rojizo pálido y zonas de color verdoso, superficie irregular con múltiples imágenes elevadas hasta de 1 cm . de color blancoamarillento, umbilicadas en su centro, que se corresponden con metástasis en ambos lóbulos hepáticos, los bordes son romos de una consistencia aumentada. Vesícula: Plastrón a nivel del lecho vesicular formado por epiplón y asas adheridas a la cara inferior del hígado que al tratar de separar los mismos comienza con escaso sangramiento, constituyendo una zona muy friable. Conclusiones: Lesiones Hepáticas Metastásicas y Plastrón Vesicular.

Colangiografía Retrógrada Endoscópica (CPRE): litiasis múltiples del colédoco y dilatación de vías biliares, se realiza extracción de las litiasis y descompresión de la vía biliar.

Se evoluciona a los cuatro meses después, clínicamente continúa con dolor en hipocondrio derecho, depauperación y crisis de recurrencia del íctero. Se indica laparoscopía evolutiva en la que se logra visualizar fondo vesicular que impresiona muy aumentado en su consistencia, de paredes gruesas, irregulares de color terroso y aumento de la vascularización. En el Hígado se visualizan nuevamente las imágenes descritas como metastásicas, se toma biopsia y el resultado anatomopatológico es compatible con un carcinoma adenoescamoso de vesícula y según la clasificación Tumor-Nódulo-Metástasis corresponde con T4-N1- M1 26.

Se discute en colectivo con cirugía y se decide no intervenir quirúrgicamente por lo avanzado del cuadro en el momento del diagnóstico y por la edad del paciente, se decide realizar drenaje percutáneo de la vía biliar para aliviar el prurito, disminuir la colangitis y así mejorar la calidad de vida del paciente.

Se comenzó radioterapia externa con objetivos paliativos en dosis de 45g, como tratamiento local – regional.



Figura 1. Imagen de CPRE donde se visualizan múltiples cálculos en colédoco y dilatación de vías biliares.

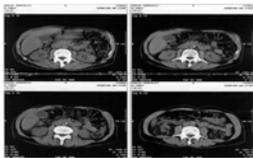


Figura 2. Imagen de TAC donde se visualiza lesión compleja de aspecto tumoral Intravesicular, áreas hepáticas hipodensas que corresponden con metástasis.

DISCUSIÓN

El Cáncer de Vesícula Biliar (CBV) es una enfermedad poco frecuente a nivel mundial, aunque existen reportes de varios autores como es el caso del noreste argentino en el que la mortalidad del año 2001 fue de 6,7 por cada 100 000 habitantes ⁽¹⁾ constituyendo la novena causa de muerte en mujeres argentinas 2 . En los EEUU, la incidencia en 1999 fue de 2,5 ⁽³⁾; en Chile la mortalidad por esta patología llega al 12,5% constituyendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres de esta región ⁽⁴⁾.

Son varios los factores de riesgo asociados al cáncer de vesícula biliar, el sexo femenino, la edad mayor de 50 años, la presencia de litiasis vesicular, la exposición a químicos utilizados en la fabricación de goma, derivados del caucho, automóviles, terminación de maderas y metales. Otros factores de riesgo asociados son la vesícula en porcelana (hialinocalcinosis), la unión pancreatobiliar anómala, los pólipos vesiculares y los quistes coledocianos 5 (tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo asociados al CBV.

Litiasis vesicular.
Edad: 50 años.
Sexo: Femenino
Vesícula: en porcelana
Unión pancreatobiliar anómala.
Factores genéticos
Pólipos
Químicos de la industria del caucho
Quistes del colédoco

Fuente: Estadísticas Hospital General Docente “Iván Portuondo”

La litiasis vesicular es bien conocida como un fuerte factor de riesgo para el cáncer vesicular, esta

asociación se encuentra del 74% a 92% de los casos, mientras que la prevalencia de litiasis vesicular en la población general es del 10% 5

La litiasis desencadena una respuesta inflamatoria continua con liberación de factores de crecimiento (promotores tumorales). Estas ejercen su efecto sobre un epitelio dañado previamente por agentes que producen alteraciones a nivel de los genes dentro de los que se pueden señalar el p. 53, K- ras, Bel-2, Mapk y otros (Iniciadores tumorales). En las vesículas resecaadas con este tipo de alteraciones se encontró displasia, hiperplasia atípica y carcinoma *in situ* (Lesiones consideradas precursoras de cáncer invasor).(5,6)

Más recientemente, la biología molecular del CVB muestra que existen alteraciones tanto de oncogenes (7,8,9) que son activados a través de mutaciones, como de genes supresores tumorales (10-12) , que son inactivados al sufrir mutaciones. Yokohama y colaboradores (13) , postulan que existen 3 vías de carcinogénesis: una vía llamada de novo, otra siguiendo la secuencia adenoma-carcinoma y la tercera siguiendo la secuencia hiperplasia-carcinoma, esta última asociada a la unión pancreatobiliar anómala.

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente representa de un 80- 90% de los casos, su forma de presentación más común es el infiltrante que puede extenderse hasta las vías biliares adoptando la forma de escirro; otras formas menos frecuentes son el papilífero y el gelatinoso (14) . De el 10 al 20% de los CVB corresponden al carcinoma escamoso, al adenoescamoso, al carcinoma de células pequeñas, el carcinoma indiferenciado y más raramente el rhabdomyosarcoma.(8,15,16)

De la biopsia se obtienen datos como son 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, esto se debe a que la vesícula biliar, carece de submucosa y la cara que contacta con el hígado carece de serosa. Esta peculiaridad explica porque el CVB está “avanzado” al momento del diagnóstico en la mayoría de los casos. (17-19)

Desafortunadamente, en la mayoría de los casos de CVB se presentan los primeros síntomas cuando la enfermedad es incurable. Las manifestaciones fundamentales son ictericia, acolia, coluria y prurito. El síndrome de obstrucción biliar es generalmente de instalación lenta, se observa además, deterioro del estado general y pérdida de peso. El dolor en el hipocondrio derecho o el epigastrio puede estar presente hasta en el 60 % de los casos, pero no tiene características de cólico y su intensidad es variable. El prurito acompaña generalmente al cuadro clínico en sus etapas avanzadas, pero también puede constituir un síntoma inicial. La hepatomegalia es frecuente, y en las obstrucciones bajas puede palpase la vesícula biliar.

El CVB rápidamente invade el hígado siguiendo las vías linfáticas y venosas. También son relativamente precoces las metástasis al ganglio cístico, del hiato de Winslow y ganglios retroduodenopancreáticos, periportales y de la arteria hepática. Tanto la ecografía, la tomografía computarizada y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) permiten estudiar la extensión de la enfermedad. (20,21) La CPRE permite estudiar la relación del tumor con la vía biliar. La biopsia por punción está contraindicada cuando el tumor es potencialmente resecaable, porque tiene un riesgo

elevado de diseminación a través del trayecto de la aguja (22) .

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 se debe realizar el diagnóstico diferencial con hepatocarcinoma, colangiocarcinoma o tumor secundario (colon, páncreas o de otro origen).

La ausencia de hepatopatía previa y de síntomas colónicos orienta hacia el CVB, el colangiocarcinoma puede tener un comportamiento menos agresivo con una lenta evolución o ser por el contrario mucho más rápida, el tumor secundario frecuentemente es de origen digestivo. Los marcadores tumorales son de gran ayuda en el diagnóstico diferencial, la elevación de la alfafetoproteína apunta hacia un hepatocarcinoma, el antígeno carcinoembrionario, orienta hacia el cáncer metastático de origen colónico (baja especificidad), el CA (19-9) puede elevarse en cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, cáncer de colon, obstrucción e inflamación de la vía biliar, por lo que no es útil en el diagnóstico diferencial. (23,24)

La cirugía es el único tratamiento curativo para el CVB (25) . Los criterios para determinar el tratamiento quirúrgico se basan en la clasificación Tumor-Nódulo-Metástasis (T-N-M)(26) , analizando a cada paciente de forma individual, considerando casos resecables, potencialmente resecables y otros no resecables teniendo como única alternativa el tratamiento paliativo en estos casos. La ictericia obstructiva se presenta en un porcentaje muy elevado de pacientes y síntomas como prurito intratable, trastornos psicológicos, deterioro de la función hepática predisposición a la colangitis ensombrecen la calidad de vida. La descompresión de la vía biliar se indica siempre, excepto cuando el estado general es crítico, los procedimientos más usados son la derivación biliodigestiva y el drenaje percutáneo. Si el estado general del paciente no lo permite se pueden aliviar estos síntomas a través de la colocación de una sonda nasogástrica, o una gastrostomía percutánea.(27,28)

La radioterapia es considerada como razonable después de la cirugía (colecistectomía en pacientes con CVB). (29) Como modalidad de tratamiento local-regional no pocos estudios reportan una sobrevida superior en pacientes a los que les fue aplicada la radioterapia. (29,30). Se han ensayado varios esquemas de quimioterapia, en general la falta de eficacia de estos esquemas ha llevado a la búsqueda de nuevas drogas, entre ellas la más estudiada es la Gemcitabina. (tabla 2). (31-35)

Tabla 2. Evolución de las tasas de respuesta y sobrevida con esquema de quimioterapia en individuos con CVB.

Esquema	RP	RC	RG	Medicina sobrevida (meses)
5 – fu y otros	0 – 31	0	0 – 31	4 – 12

Gemcitabina	22 – 33	0	2 – 33	7.5 – 8
Gencitabina mas cisplatino	20 – 47	6 – 30	50 – 53	11.7

Abreviaturas: RP: Respuesta Parcial, RC: Respuesta completa; RG: Respuesta Global; 5Fu: 5 fluoracilo

Fuente: Estadísticas Hospital General Docente “Iván Portuondo”

Luego de realizar el presente análisis, resultado del diagnóstico de CVB en este paciente, entendemos que es necesario una revisión en cuanto al seguimiento de los pacientes con factores de riesgo prevenibles que se han relacionado con esta tumoración, que podrían incidir de forma negativa en la progresión a patologías de tan severa evolución, resultando en un deterioro de la calidad de vida de los individuos que los poseen. Es por ello que se sugiere realizar estudios más extensos acerca de la incidencia de esta patología en nuestro medio, con factores de riesgo identificables, que nos permitan encausar esfuerzos para el mejoramiento de la calidad de vida de los individuos, desde un enfoque preventivo que caracteriza a nuestro sistema de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aparicio S, Gentile A. Análisis de las tasas de mortalidad por cáncer año 2001: programa de estadísticas. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Provincia de Salta; 2001.
2. Matos E, García C, Vilensky M. Nuevos datos sobre mortalidad por cáncer en Argentina (años 1989 a 1992). Buenos Aires: Ministerio de Salud y Asociación Social; 1996.
3. Curley SA. The gallbladder in cancer medicine. 5.ed. London : Holland and Frei, B.C. Decker Inc.; 2000. p. 1415-21.
4. Gallardo J, Rubio B, Harbs H. Avances en cáncer de vesícula biliar. Rev Chil Cancerol Hematol 2000; 10:79-86.
5. Arroyo GF. Cáncer de vesícula biliar. Oncología Clínica. 2003; 8(1):831-837.
6. Albores Saavedra J, Acantra Vázquez A, Cruz Ortiz, H. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma: hyperplasia, atypical hyperplasia, and carcinoma in situ. Cancer. 1980; 45:919-27.
7. Pitt HA, Grochow LB, Abrams RA. Cáncer of the biliary tree in cancer: principles and practice of Oncology. 5 ed. New York : DeVita, Hellman, and Rosenberg; 1997.
8. Mikami T, Yanagisawa N, Baba H. Association of Bcl-2 protein expression with gallbladder carcinoma differentiation and progression and its relation to apoptosis. Cancer. 1999; 85:318-25.
9. Itoi T, Takei K, Shinohara Y. K-ras codon 12 and p53 mutations in biopsy specimens and bile from biliary tract cancer. Pathol Int 1999; 49:307.
10. Itoi T, Shinohara Y, Takeda K. Nuclear cyclin D overexpression is a critical event associated with cell proliferation and invasive growth in gallbladder carcinogenesis. J

Gastroenterol 2000; 35:142-9.

11. Quan ZW, Wu K, Wang J. Association of p53, p16, and vascular endothelial growth factor protein expression with the prognosis and metastasis of gallbladder cancer. *J Am Coll Surg*; 2001; 193:380-3.
12. Matsubara T, Jinno O. P53 gene mutations and overexpression of p53 product in cancerous and noncancerous biliary epithelium in patients with pancreaticobiliary maljunctions. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6:286-93.
13. Yokoyama N, Watanabe HH, Ajioka Y. Genetic alterations in gallbladder carcinoma: a review. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*; 1998; 99:687-95.
14. Khan ZR, Neugut AI, Absan H, Chabot JA. Risk Factors for biliary tract cancers. *Am J Gastroenterol* 1999;94:149-152
15. Shi WZ, Hvi AM, Li X. Overexpression of retinoblastoma protein predicts decreased survival and correlates with loss of p16INK4 protein in gallbladder cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4096-100.
16. Lee C.S Ras p21 protein immunoreactivity and its relationship to p53 expression and prognosis in gallbladder and extrahepatic biliary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:233-7.
17. Cubertafond P, Gainant A, Cuchiaro G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder: results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994; 219:275-80.
18. Todoroki T, Kawamoto T, Takahashi H. Treatment of gallbladder cancer by radical resection. *Brit J Surg* 1999; 86:622-7.
19. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S. Radical operations carcinoma of the gallbladder: present status in Japan . *World J Surg* 1991; 15:337-43.
20. Farland EG, Mayo Smith WW, Saint S. Hepatic hemangiomas and malignant tumors; improved differentiation with heavily T2- weighted conventional spin-echo MR imaging. *Radiology*. 1994; 193:43.
21. Jiron MI, Silvia H, Whittle C. Gallbladder polyps: second consensus workshop of the chilean hepatology association. *Rev Med Chi I* 1994; 122:1316.
22. Fong Y, Brennen MF, Turnbull A. World cancer discovered during laparoscopic surgery: potential for iatrogenic tumor dissemination. *Arch Surg* 1993; 128:1054-6.
23. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ. A new strategy for the application of CA19- 9 in the differentiation of pancreatobiliary cancer: analysis using a receiver: operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1941-6.
24. Matsuda M, Shimizu Y, Chikamatsu E. Role of carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and cytology of bile in diagnosis of biliary and pancreatic cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1991; 92:716
25. Lynch O. Cáncer avanzado de la vesícula biliar: tratamiento combinado de cirugía y radioterapia: estudio prospectivo de 34 casos. *Rev Chilena Cirugía* 1998; 50:404-10.
26. Jones RS. Palliative operative procedures for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg*; 1991; 15:348-54.
27. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart L. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior non curative intervention. *Ann Surg* 2000; 232:557-69.
28. Todoroki T, Iwasaki Y, Iri K. Resection combined with intra-operative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma. *World J Surg* 1991;15:357-62.
29. Aretxabala X, Roa I., Burgos L. Preoperative chemoradiotherapy in the treatment of gallbladder cancer. *Am Surg* 1999; 65:241-6.
30. Gallardo JO, Rubio B, Fodor M. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma.

Ann Oncol 2001; 12:1403-6.

31. Arroyo G, Gallardo J, Rubio B. Gemcitabine (GEM) in advanced biliary tract cancer (ABTC): experience from Chile and Argentina in phase II trials. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 626.
32. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2000; 19:4089-90.
33. Doval DC, Sekhon JS, Fuloria J. Gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve, unresectable gallbladder cancer: a large multicenter, phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 622.
34. Carraro S, Servienti PJ, Bruno MF. Gemcitabine and cisplatin in advanced or metastatic gallbladder and bile duct adenocarcinomas. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 2333.
35. Jani CR, Bhargava P, Stuart KE. Multicenter phase II trial of gemcitabine in patients with advanced or metastatic biliary cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 2313.

SUMMARY

The gallbladder biliary cancer is a few frequent disease at world's level. There are different risk factors associated with liberation of tumoral promoters which damages the epithelium. The adenocarcinoma is the most frequent histologic type, constituting the carcinoma of squamous cell, adenosquamous and another the less frequent. An adult male patient of the white race with antecedents of vesicular, cholestasis who had the beginning of an icteric syndrome with cholangitis signs in imagiologic diagnosis histopathologic and endoscopic showed adenosquamous neoplasia is present. It's important to identify the risk factors which help the onset of this tumor, in order to determine the prevention and control measures. The early detection and the right resection are of vital importance in the surviving of these patients.

Subject Headings: **GALLBLADDER NEOPLASMS /surgery; GALLBLADDER NEOPLASMS /radionuclide imaging ; GALLBLADDER NEOPLASMS /radiography**