

## PATOLOGÍA TUMORAL DE LA VESÍCULA BILIAR REVISIÓN DE CASUÍSTICA DEL IOMPC

MIGUEL A PACHECO, EDDY V MORA, JON URBISTAZU, NAIRIM REVILLA, MASSIEL FERNÁNDEZ, ELIÉCER PAYARES

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO".

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El cáncer de la vesícula biliar es una patología poco frecuente en nuestro país a pesar de ser una de las neoplasias malignas más comunes del árbol biliar. La cirugía en este tipo de patología es el *gold standard* y más aún cuando se encuentra localizada. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con cáncer de vesícula biliar están en fase avanzada y el cáncer es inoperable. **MÉTODO:** Presentamos una revisión de biopsias de piezas de vesícula biliar entre los años 2001 y 2015. Se recibieron un total de 112 biopsias de neoplasia maligna y benigna. **RESULTADOS:** Solo 4 correspondieron a patología tumoral, entre ellas 3 a neoplasia primaria y 1 a neoplasia secundaria. **CONCLUSIONES:** Este estudio confirma el mal pronóstico del cáncer de la vesícula biliar y lo difícil de su detención en etapa inicial. La mayoría de estos pacientes son de diagnóstico fortuito en piezas de colecistectomía por patología benigna lo que limita la precisión de este estudio. La baja incidencia de cáncer de vesícula biliar hace que sea difícil adquirir cohortes más grandes y resultados más precisos.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, vesícula, biliar, tratamiento, cirugía, incidencia.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The cancer of the gallbladder is a rare pathology condition in our country despite being one of the most common malignancies of the biliary tree. The surgery in this type of pathology is the gold standard for treatment and even more when is located. At the time of diagnosis, most of the patients with the gallbladder cancer are in advanced stage and the cancer result inoperable. **METHOD:** We present a review and study of biopsies parts of the gallbladder diagnostic between the years 2001 and 2015. A total of 112 biopsies of malignant and benign tumors were received and study for us. **RESULTS:** Only 4 biopsies corresponded to tumor pathology, including 3 primary neoplasms and 1 of secondary neoplasia. **CONCLUSIONS:** This study confirms the poor prognosis of the gallbladder cancer and how difficult his arrest it in early stage. The majority of these patients have incidental diagnosis in parts of the cholecystectomy for benign disease, which limits the precision of this study. For this reason the low incidence of the gallbladder cancer makes it difficult to acquire larger cohorts and more accurate results.

**KEY WORDS:** Cancer, gallbladder, biliary, surgery, treatment, incidence.

---

Recibido: 25/09/2106 Revisado:17/11/2016

Aceptado para publicación: 12/12/2016

Correspondencia: Dr. Miguel Pacheco. Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño" Antigua Colonia Bárbula.

---

---

Valencia, Estado Carabobo. E-mail: drmiguelpacheco@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de la vesícula biliar es una patología poco frecuente en nuestro país a pesar de ser una de las neoplasias malignas más comunes del árbol biliar y de estar asociada con un mal pronóstico en vista de su diagnóstico tardío por su localización y sintomatología inespecífica.

Según las últimas estadísticas publicadas en nuestro país la incidencia del cáncer de vesícula biliar no se encuentra ubicada dentro de las primeras 15 causas de patologías neoplásicas maligna y como causa de mortalidad la agrupan dentro de las patologías del árbol biliar y no como una sola entidad representando en el sexo femenino el 1,56 % de todas los cánceres <sup>(1)</sup>.

La cirugía en este tipo de patología es el *gold standard* y más aún cuando se encuentra localizada la enfermedad en la vesícula biliar. Este tipo de cirugía va a depender del grado de infiltración en la pared vesicular la cual es la forma de clasificar esta entidad según los diferentes tipos de estadios.

En diferentes comunicaciones de la literatura se documenta que la recurrencia locorregional continúa siendo común en pacientes tratados con intención curativa y de este modo, la mayoría de las acciones terapéuticas están orientadas a su control <sup>(2-5)</sup>.

Presentamos una revisión de biopsias de piezas de vesícula biliar entre los años 2001 y 2015. Se recibieron un total de 112 biopsias de neoplasia maligna y benigna de las cuales solo 4 correspondieron a patología tumoral, entre ellas 3 a neoplasia primaria y 1 a neoplasia secundaria.

Todos estos pacientes positivos fueron vistos a través de la consulta del servicio de tumores mixtos en la sección de sistema digestivo del “Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” del Estado Carabobo.

## MÉTODO

Hemos limitado nuestro estudio a los pacientes con datos completos en sus registros médicos y se excluyeron los pacientes que no tuviesen la información clínica patológica suficiente como para ser reportada en este trabajo. Historia y datos clínicos se obtuvieron de los registros de historias médicas. Por esto se describen a continuación 2 de estos casos que completaron los requisitos para su reporte.

### CASO 1

Se trata de paciente femenino de 53 años de edad quien refiere IEA hace 1 mes de evolución caracterizado por presentar ictericia en piel y mucosas y pérdida de peso no cuantificada, acude a facultativo quien orienta como hepatitis viral e indica tratamiento sin mejoría. En vista de persistir sintomatología acude a nuestro centro. Al examen físico se encontraba en regulares condiciones generales, K 70 %, con tinte icterico acentuado de piel y mucosas. Cardiopulmonar estable. Abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, blando, depresible, fondo vesicular palpable en hipocondrio derecho sin signos de irritación peritoneal, resto del examen físico sin alteraciones. Se ingresa con diagnóstico de ictericia obstructiva, probable tumor periampular, realizándose paraclínicos entre ellos US abdominal el cual reporta: hepatopatía difusa, dilatación de vías biliares intra y extra hepáticas, barro biliar, vesícula biliar aumenta de tamaño, aumento del tamaño de la cabeza del páncreas. En la TAC de abdomen y pelvis nos informa marcada dilatación de vías biliares intra y extra hepáticas con distención de vesícula biliar que supone modificaciones obstructivas de la vía biliar principal, mostrando cambios sugestivos de litiasis, no se identifica LOE en relación a cabeza de páncreas. Bilirrubina total: 24,1mg/dL. Directa: 21,07Mg/dL. Indirecta: 3,1 Mg/dL TGO: 200 TGP: 120.R esto sin alteración.

Se le realizó una laparotomía biliar, donde se encontró como principal hallazgo vesícula biliar aumentada de tamaño, con paredes engrosadas, tumor que ocupa vesícula biliar y ligamento hepatoduodenal y que infiltra hasta 2/3 proximales del colédoco, vías biliares extra hepáticas dilatadas, hígado congestivo. Se realiza colecistectomía y cirugía derivativa paliativa.

En informe de anatomía patológica reporta ADC bien diferenciado infiltrante hasta la subserosa de vesícula biliar con infiltración linfática y nerviosa. Espécimen remitido como ganglio peri-pancreático: ADC bien diferenciado metastásico.

## CASO 2

Se trata de paciente masculino de 59 años de edad quien refiere IEA 3 meses previo a su ingreso presentando múltiples lesiones hiperocrómicas en cabeza, espalda, extremidades superiores, tórax, motivo por el cual acude a facultativo toman biopsia la cual reporta melanoma y refieren a este centro.

Se realizan estudios de extensión pertinentes evidenciándose como hallazgos en el ECO abdomino-pélvico imágenes vegetantes intra-vesiculares de 1,8 cm x 1,9 cm x 0,9 cm de diámetro que emergen de su pared a descartar pólipos vesiculares vs., proceso neoproliferativo, por lo cual se plantea resección oncológica de las lesiones ya diagnosticadas + colecistectomía, encontrándose vesícula biliar de aspecto normal en su exterior, con lesiones vegetantes difusas hiperpigmentadas en su interior.

Se recibe informe definitivo de anatomía patológica el cual reporta melanoma maligno metastásico a vesícula biliar localizado en mucosa.

## DISCUSIÓN

El cáncer de vesícula biliar (CVB) es

una patología de baja incidencia en nuestro país en comparación con países vecinos latinoamericanos. Según las últimas estadísticas esta patología no se encuentra reflejada dentro de las 10 primeras neoplasias malignas a nivel nacional.

El CVB es una neoplasia poco frecuente, pero en las zonas seleccionadas de alta incidencia, como la India, Chile y Japón, es una fuente importante de mortalidad. Debido a su baja incidencia en la mayoría de los países occidentales, CVB ha sido poco estudiada, lo que lleva a la variación en los enfoques con respecto a la evaluación patológica inicial, su clasificación y manejo <sup>(5)</sup>.

Esta entidad patológica es de muy mal pronóstico lo cual parece estar relacionado con el difícil diagnóstico en etapas precoces de la enfermedad <sup>(2)</sup>.

Por lo general suele aparece en edades avanzadas y es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. Este tumor se ha asociado a diversos factores.

El mayor riesgo ocurre en la edad fértil del sexo femenino y disminuye en el período posmenopáusico, sugiriendo un efecto importante de los estrógenos. Esto ha sido descrito por otros autores, que también encontraron un mayor riesgo de CVB asociado con menarquía precoz, menopausia tardía, múltiples embarazos, la terapia de reemplazo hormonal que se ha asociado a un aumento de la litiasis vesicular y un mayor riesgo de cáncer de vesícula. El factor de riesgo más importante para el cáncer de vesícula biliar es la litiasis vesicular <sup>(3)</sup>.

La litiasis vesicular es una enfermedad común y representan un importante factor de riesgo para CVB. Al pasar del tiempo es posible que esta neoplasia se pueda evidenciar al momento de la colecistectomía, lo que puede ofrecer la mejor oportunidad para un diagnóstico precoz y el enfoque curativo porque este tumor maligno a menudo progresa en silencio hasta un diagnóstico tardío <sup>(5)</sup>.

El CVB, es la neoplasia maligna más común del tracto biliar y a su vez se asocia con un pésimo pronóstico. El tipo histológico más frecuentemente observado en CVB es el adenocarcinoma, que representa el 80% y el 97% de esta entidad. Otras variantes histopatológicas incluyen el papilar, mucinoso, escamosas y los subtipos adenoescamosos. Los pacientes con adenocarcinoma papilar de la vesícula biliar tienen un mejor pronóstico que los pacientes con carcinomas papilares convencionales <sup>(4)</sup>.

Un resultado satisfactorio de los pacientes que sufren de CVB es estrictamente dependiente de un diagnóstico precoz y la mayoría de estos pacientes se enfrentan por lo general con un mal pronóstico debido a un diagnóstico en etapas posteriores. Por otra parte, algunos de CVB han sido descubiertos, afortunadamente, como un cáncer de vesícula biliar incidental en el momento de la colecistectomía debido a la litiasis vesicular. Desde el descubrimiento de esta patología de forma incidental puede ofrecer la mejor oportunidad para un enfoque curativo en esta neoplasia agresiva <sup>(4)</sup>.

La colecistectomía sola, preferiblemente la colecistectomía laparoscópica es un tratamiento adecuado para los tumores pT1A, mientras que la cirugía radical adicional, más disección de ganglios linfáticos podría ser necesaria para lograr un margen quirúrgico libre de tumor en los pacientes pT2 y pT3 <sup>(4)</sup>.

Es un hecho que a nivel mundial existe un sub-muestreo de piezas de vesícula biliar lo que ha llevado a un sub-registro de esta patología, sobre todo para aquellos pacientes que no se evidencia sospecha clínica, imaginológica y ninguna anormalidad aparente en el examen macroscópico, todavía no existe un consenso sobre un protocolo de examen patológico uniforme. Dado que la mayoría de los casos de CVB son clínicamente inexistentes en la evaluación macro del espécimen sin examen microscópico, esto implicaría que serían

diagnosticados más carcinoma de vesícula en colecistectomía por patología benigna <sup>(5)</sup>.

Se ha establecido que ciertos trastornos están asociados con CVB, incluyendo quistes de colédoco, malformaciones de los conductos pancreatobiliares y colangitis esclerosante primaria. Cuando están presentes estas patologías, se justifica un examen más a fondo de la vesícula biliar. Más importante aún, en los casos de colecistitis hialinizante, caracterizado por la mínima a ninguna calcificación (“vesícula de porcelana”) <sup>(5)</sup>.

La gran mayoría de los pacientes que cursan con CVB e ictericia al momento del diagnóstico presentan enfermedad diseminada, incluso si no es detectable en el estudio preoperatorio o exploración quirúrgica. La resección en bloque del conducto hepático común, que se requiere con frecuencia en estos pacientes, es difícil y asociado con (R1) <sup>(5)</sup>.

El modo de propagación del cáncer de vesícula biliar se ha examinado detenidamente en otros estudios. Los tumores T1 se asocian con un buen pronóstico con tasas muy bajas de invasión vascular, metástasis ganglionares y hepáticas <sup>(6)</sup>.

Sin embargo, cuando el tumor invade la capa subserosa, la invasión vascular con frecuencia se produce porque la capa más profunda de esta contiene vasos densos y más grandes. Existen tres tipos de propagación de cáncer de vesícula biliar: a través de la metástasis a ganglios linfáticos por invasión linfática, el tumor propaga a través del flujo linfático a lo largo de los pedículos glissoniano y metástasis en el hígado a través de la vía hematogena por las venas císticas. A pesar de que sigue siendo controvertido si los vasos linfáticos peri-colecísticos o las venas quísticas juegan un papel importante en la propagación del cáncer de vesícula biliar, las diferencias anatómicas en la ruta de drenaje linfático/venosa entre el lado hepático y el lado peritoneal de la vesícula biliar pueden explicar las diferencias observadas en las tasas de invasión vascular,

la afectación ganglionar y metástasis hepáticas<sup>(6)</sup>.

Los pacientes con CVB tienen una mortalidad alta, pero las tasas de supervivencia a 5 años son tan bajas como el 5 % al 10 %. La etapa temprana de cáncer de vesícula biliar, especialmente cáncer de vesícula biliar incidental, es la única esperanza realista para la supervivencia a largo plazo porque el tumor se limita a la vesícula biliar con tasas de supervivencia a 5 años de 57 % -72 % después de la resección. Los pacientes podrían beneficiarse de un diagnóstico precoz. Por tanto, la identificación de factores predictivos para el cáncer de la vesícula biliar incidental es muy importante para el diagnóstico precoz<sup>(7)</sup>.

Marcadores tumorales como el CA19-9, CA125 y CEA se utilizan tradicionalmente para el cáncer de vesícula biliar. En general, el nivel en sangre de CA19-9 es muy bajo en los pacientes con patología benigna de la vesícula biliar. CEA es ampliamente utilizado en el seguimiento de pacientes con cáncer colorrectal. Los niveles más elevados de CEA y CA 19-9 se asociaron significativamente con un tumor maligno. Niveles de CA125 superiores a 11 U/mL tenían una sensibilidad del 64 % y una especificidad del 90 % en la diferenciación benigna de la enfermedad de la vesícula biliar maligna<sup>(7)</sup>.

Otro punto importante es la presencia y a su vez el tamaño de un pólipo vesicular, que quizás sea este último el factor más importante para predecir si es maligno, pero es difícil de diferenciar preoperatoriamente<sup>(7)</sup>.

En la actualidad la resección quirúrgica radical con intención curativa supone el único medio de obtener tasas de supervivencia en los pacientes con CVB. La resección radical persigue la ausencia de tumor residual tras la resección quirúrgica<sup>(8)</sup>.

Los pacientes estadio I tienen la lesión limitada a la pared vesicular que puede researse completamente. Representan una minoría de los casos de cáncer de la vesícula biliar. La tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer

confinado a la mucosa es de casi 100 %. Los pacientes con invasión al músculo o más allá, tienen una supervivencia inferior al 15 %. En el caso de los estadios II en adelante los ganglios linfáticos regionales deben extirparse junto con la vesícula biliar en estos últimos pacientes. El cáncer de algunos pacientes no puede researse completamente, a excepción del tipo de pacientes con enfermedad en estadio focal IIA. Estos representan la mayoría de los casos de cáncer de la vesícula biliar. A menudo el cáncer invade directamente los ganglios linfáticos hepáticos o biliares adyacentes o se disemina por toda la cavidad peritoneal. Las metástasis a distancia no son poco comunes. En este estadio, la terapia estándar se orienta hacia la paliación. Como es tan poco común, no hay ensayos clínicos específicos para este tipo de cáncer, pero estos pacientes pueden participar en ensayos orientados a mejorar el control local combinando la radioterapia con fármacos radio-sensibilizadores<sup>(8)</sup>.

Los criterios de irreseabilidad del CVB son los siguientes: mala condición general del paciente; presencia de metástasis hepáticas, peritoneales o a distancia; afección extensa del tronco principal de la vena porta o de la arteria hepática, y afección bilateral de ambas ramas portales o arteriales. Asimismo, los pacientes con sospecha preoperatoria de CVB deben someterse a cirugía abierta con intención curativa y radical en un solo tiempo; igualmente, aquellos en los que el CVB se descubre de forma intraoperatoria durante el procedimiento laparoscópico deben ser convertidos a cirugía abierta para llevar a cabo la intervención definitiva con intención curativa<sup>(8)</sup>.

La quimioterapia sistémica resulta apropiada en determinados pacientes que cuentan con estado de rendimiento adecuado y sus funciones orgánicas están intactas. La quimioterapia se ha usado como terapia coadyuvante en el CVB reseado o como paliación del CVB no reseable, y en ninguno de los casos se ha logrado aumentar la supervivencia<sup>(8,9)</sup>.

En nuestro caso, el pequeño número de pacientes en el grupo de CVB incidental limita la precisión de este estudio. La baja incidencia de cáncer de vesícula biliar hace que sea difícil adquirir cohortes más grandes. Los resultados en el presente estudio tienen que ser confirmados por estudios multicéntricos en el futuro.

El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma como lo refleja la literatura mundial. En el caso del melanoma maligno metastásico de vesícula biliar, es una patología poco frecuente, apenas reportada en una escasa estadística. La incidencia de metástasis en la vesícula biliar en pacientes con melanoma varía desde el 14 % - 20 % en series de autopsias <sup>(1-6)</sup> a un 4 % en series con estudios ecográficos varios autores han destacado que existe una íntima relación entre la presencia de enfermedad metastásica en la vesícula y en la vía biliar en los pacientes con melanoma <sup>(9)</sup>.

El melanoma maligno (MM) representa el tumor metastásico más frecuente en la vesícula biliar (30 %-60 %) mientras que la frecuencia de metástasis vesicular en pacientes con MM fluctúa entre 4 %-20 %.

Estos pacientes son habitualmente asintomáticos. La ecografía abdominal representa el método diagnóstico de mayor utilidad, pudiendo observarse ausencia de cálculos y engrosamiento parietal o masa intraluminal hiperecoica, comúnmente > 1 cm, con mínima sombra acústica y señal en el Doppler color.

El tratamiento en estos casos aún no está estandarizado y dependerá de la extensión de la enfermedad y estado clínico del paciente, incluyéndose entre las opciones la cirugía, quimioterapia y terapias biológicas.

El pronóstico a pesar del tratamiento es pobre con promedios de supervivencia de 8,4 meses <sup>(10,11)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Capote NL. Perfil epidemiológico y control del cáncer en Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2013;121(1):43-52.
2. Aretxabala XU, Losada HM, Mora JP, Roa IE, Burgos LS, Yáñez RE, et al. Quimiorradioterapia de neoadyuvancia en cáncer de vesícula biliar. *Rev Méd Chile*. 2004;132(1):51-57.
3. Andia KM, Gederlini GA, Ferreccio C. Cáncer de vesícula biliar: Tendencia y distribución del riesgo en Chile. *Rev Méd Chile*. 2006;134(5):565-574.
4. Wan X, Zhang H, Chen C, Yang X, Wang A, Zhu CH, et al. Clinic pathological features of gallbladder papillary adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e131.
5. Aloia T, Jarufe N, Javle M, Maithel S, Roa J, Adsay V, et al. Gallbladder Cancer: Expert consensus statement. *HPB(Oxford)*. 2015;17(8):681-690.
6. Shindoh JI, de Aretxabala X, Aloia TA, Roa JC, Roa I, Zimmitti G, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: An international multicenter study. *Ann Surg*. 2015; 261(4):733-739.
7. Zhu JQ1, Han DD, Li XL, Kou JT, Fan H, He Q. Predictors of incidental gallbladder cancer in elderly patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14:96-100.
8. Campos MY, Brenes I. Cáncer de vesícula biliar (Revisión bibliográfica). Disponible en: URL: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/583/art13.pdf>
9. Umaña C, Zuñiga A. Cáncer de vesícula biliar. Disponible en: URL: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/603/art13.pdf>
10. Romero M, Bianchi L, Vilana R. Metástasis de melanoma en la vesícula biliar. *Radiología*. 2006;48(5):321-323.
11. Tapia OE, Jofré FC, Aretxabala XU. Metástasis de melanoma cutáneo en vesícula biliar. *Rev Chil Cir*. 2015;67(1):19-20.