



Cáncer de Vesícula y Vía Biliar

Dr. Carlos García C

1. Introducción.

La vía biliar intra y extrahepática consiste en un sistema de conductos cuya función principal es transportar la bilis producida en el hígado hacia el tracto digestivo. La vesícula biliar es parte importante y relevante de esta estructura y su función es almacenar y modificar la bilis previa a su evacuación al duodeno.¹

A nivel global estas neoplasias son raras, no así en nuestro país donde el cáncer de vesícula ocupa un lugar destacado en frecuencia y mortalidad. Estas neoplasias han adquirido mayor relevancia, en los últimos años, por su aparente aumento de incidencia y mejores resultados obtenidos con la resección quirúrgica. Sin embargo, continúan siendo neoplasias de mal pronóstico, con diagnósticos tardíos y con pocas alternativas de tratamiento fuera de la cirugía.³

El cáncer de vesícula es actualmente una de las primeras causas de mortalidad por neoplasias en mujeres chilenas, obligando a autoridades gubernamentales a tomar medidas tendientes a disminuir su mortalidad. El enfoque principal de esta política está orientado a la prevención, con medidas que se discutirán más adelante. En cambio, el cáncer de vía biliar, menos frecuente que el anterior, no tiene políticas públicas de diagnóstico, manejo o prevención, lo que implica pesquisas tardías y con resultados pobres a largo plazo. En la Fig 1. se muestran anatómicamente la localización de estos tipos de tumores y su clasificación.

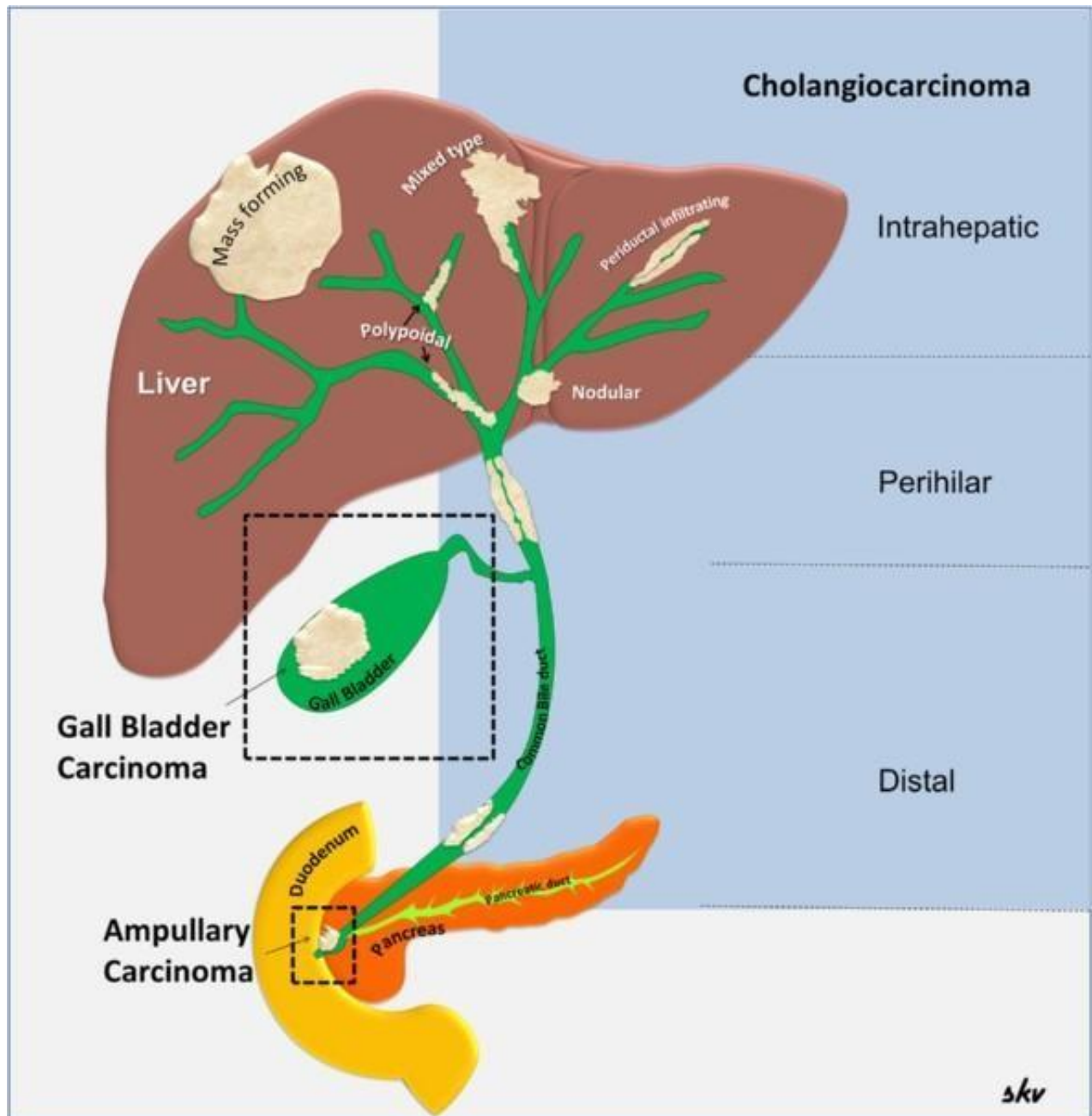


Figure 1:

Diferentes tipos de tumores de la vía biliar: Cáncer de la vía biliar principal o colangiocarcinomas y de la vesícula biliar. Tomado ¹

Cáncer de Vesícula Biliar.



No existe un gran número de publicaciones ni investigación básica sobre el CV comparado con otros tumores digestivos. Esto se debe principalmente a la baja incidencia de este tumor en países donde se financian y realizan las investigaciones por cáncer. ¹ Sin embargo, en el último tiempo han sido publicadas guías clínicas de diagnóstico y manejo que han ayudado a enfrentar esta enfermedad de una manera más sistemática y ordenada. ^{4,5} (NCCN)

Definición y epidemiología.

El cáncer de Vesícula Biliar (CV) son aquellas neoplasias originadas en el epitelio de la vesícula biliar, incluyendo el conducto cístico hasta su desembocadura en el colédoco. La gran mayoría corresponde a adenocarcinomas, sin embargo, también han sido descritos tumores carcinoides, sarcomas y otras lesiones más raras y de comportamiento incierto. ⁶ Tabla 1

Table 1:

Clasificación histológica de los tumores de la vesícula biliar: Modificado de Albores-Saavedra J, Henson DE, 1986: Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In Atlas of Tumor Pathology, Second Series. Bethesda, Md, Armed Forces Institute of Pathology.

Tipo histológico

Adenocarcinoma

Bien diferenciado

Papilar

Pleomórfico de células gigantes



Pobremente diferenciado

Células anillo sello

Mucinoso Coloide

Coriocarcinoma “like”

Carcinoma escamoso

Adenoescamoso

Tumores mesenquimatosos

Rabdomiosarcoma embrionario

Leiomiocarcinoma

Histiocitoma maligno

Angiosarcoma

Otros:

Carcinoide

Melanoma



A nivel mundial el CV es una neoplasia relativamente rara ocupando el sexto lugar entre los tumores gastrointestinales. Una de las principales características epidemiológicas de este tumor es la significativa variación geográfica y racial en incidencia y mortalidad.⁷ La tasa más alta de incidencia de CV en el mundo está en Chile, en la población mapuche femenina de la IX y X región (27 por 100.000 habitantes). Le siguen las mujeres de la India y las nativas de América del norte. Las cifras de nuestro país indican que este cáncer ocupa el segundo lugar en mortalidad por neoplasias en mujeres y el quinto en hombres. La tasa de mortalidad en el género femenino es de 11,7 por 100.000 habitantes y en hombres es de 6,1. Por ranking, en mujeres es superado solo por el cáncer de mama y en hombres por el gástrico, próstata, pulmón, colon y recto.⁸

Desde 1970 en adelante se observó un crecimiento exponencial de la incidencia y mortalidad por este cáncer, fenómeno que ha mostrado una estabilización e incluso una disminución en los últimos años. Hacia mediados de la década del 90, se informaba un incremento en la mortalidad cercana al 300%⁹. Las causas que provocaron este aumento de la mortalidad e incidencia fueron atribuidas a un mejor diagnóstico, sobretudo anatómico-patológico de piezas resecaadas de colecistectomía. Otra causa esgrimida es el envejecimiento de la población chilena con el consiguiente aumento de aparición de enfermedades neoplásicas, sin embargo, este aumento de expectativa de vida no explica el explosivo aumento de la mortalidad observada en la década del 90. La tercera explicación derivó de la disminución de las tasas de colecistectomía observada desde mediados de la década del 70 en adelante que provocó una mayor cantidad de población en riesgo, al portar litiasis por mayor tiempo.¹⁰

Este es un cáncer que afecta en una proporción mayor al sexo femenino (5:1), con un promedio de edad de presentación de alrededor de 50 años.¹¹



Las características epidemiológicas alarmantes que se observan en Chile, no son la realidad mundial, ya que la distribución geográfica de esta neoplasia es muy variable. En países como México, Bolivia, Chile y el norte de Japón la tasa de prevalencia es alta, al contrario de la India, Nigeria y Singapur en donde este es una neoplasia rarísima. Dentro de un mismo país la distribución es distinta. Aquí en Chile predomina ampliamente en regiones con alto porcentaje de población mapuche, como la IX y X regiones, las que presentan las mayores tasas de mortalidad por esta enfermedad. En Estados Unidos, cuya tasa nacional es intermedia al compararla con el resto de países, presenta variaciones regionales, con una mayor incidencia en Nuevo México, que tiene un alto porcentaje de población indoamericana. ¹² fig 2.

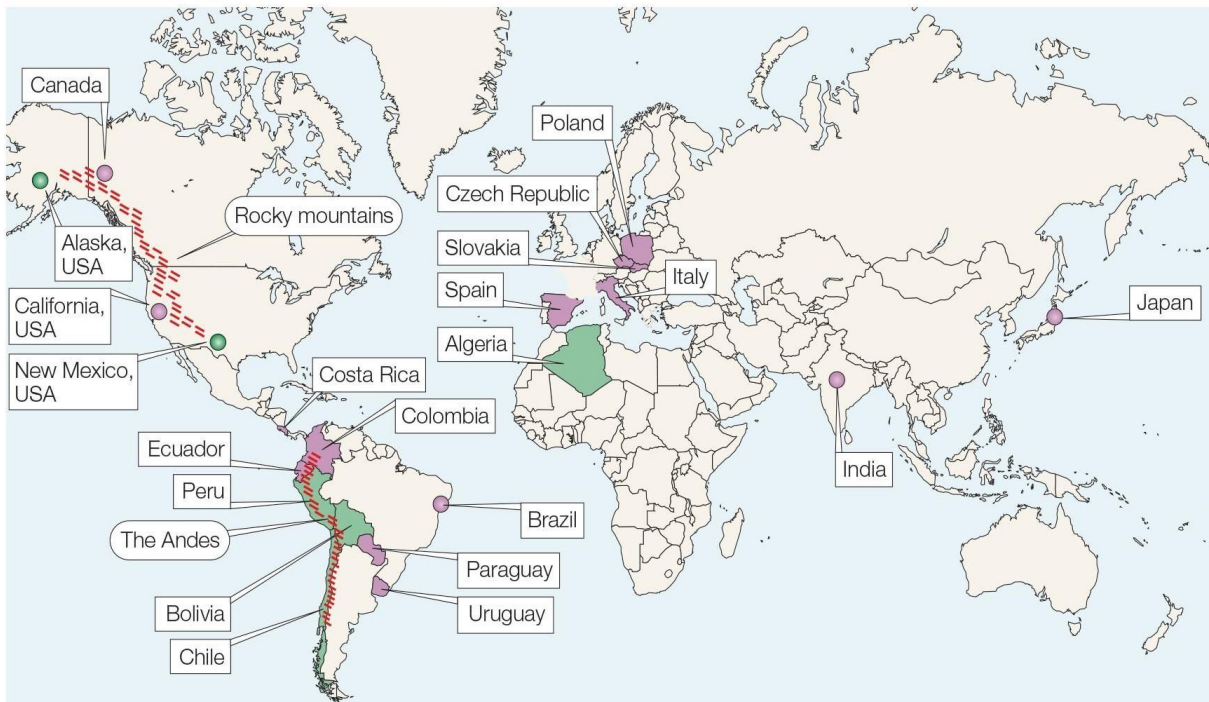


Figure 2:

Distribución mundial de incidencia de CV. Existe una diferencia marcada de incidencia de CV a nivel mundial. Las áreas en verde muestran zonas de lata incidencia, en púrpura zonas intermedias. Tomado ¹

Otra cifra que habitualmente ilustra la incidencia del CV, es el número de CV por cada 100 colecistectomías. En estudios clínicos efectuados en Santiago esta cifra alcanza entre el 1 al 3%, vale decir de cada 100 colecistectomías, en 3 se encuentra un cáncer vesicular. En regiones sureñas como la IX esta cifra se dispara a 6 o 7 por cada 100 colecistectomías. ¹³



Etiología.

No están totalmente aclaradas las causas del CV, no obstante, la colelitiasis y la inflamación crónica de la vesícula son los factores de riesgo más comúnmente asociados al desarrollo de esta entidad. En nuestro país los casos de CV no asociados a litiasis son rarísimos y excepcionales, no así en países de baja incidencia en que otros factores han sido mencionados como los más relevantes. ^{14 15}

La frecuencia de litiasis biliar en la población chilena es alta y es así como se la encuentra con una incidencia que puede alcanzar el 50% de la población femenina de la quinta década de la vida, y en varones hasta un 20%. Por lo tanto, la colelitiasis es un factor que se asocia, pero no es determinante en la aparición de esta enfermedad. Hay dos estudios, de casos-control, que correlacionan las características de los cálculos biliares y el desarrollo de CV. En el primero, Diehl determina un riesgo 10 veces mayor de CV en

pacientes portadoras de cálculos mayores a 3 centímetros. ¹⁶ En el segundo estudio Roa demuestra que en los pacientes con CV, los cálculos son de mayor tamaño, ocupan un mayor volumen y son más densos que en los pacientes sin CV. ¹⁷

El costo efectividad de la pesquisa y tratamiento de la litiasis en Chile aparece como muy atractiva con el objetivo de disminuir las tasas de mortalidad por CV. ^{18.}



La anomalía en la unión del conducto pancreático y biliar es un factor que se ha publicado principalmente en la literatura anglosajona y especialmente la japonesa. El resultado es el reflujo de contenido pancreático a la vesícula biliar lo que provoca la inflamación crónica de la mucosa y el desarrollo de alteraciones pre-neoplásicas, al igual que la fístula bilio-entéricas o la infección crónica por *S. Typhi*, no así la alteración anatómica propiamente tal. ^{19,20} Otro factor relacionado es la asociación con malformaciones de la vía biliar como los quistes de colédoco. En este sentido recientemente ha sido descrito una entidad denominada *intracholecystic papillary-tubular Neoplasia*, similar a las neoplasias pancreáticas que predisponen a cáncer de este órgano. Es una materia en debate en la actualidad. ²¹

El hecho de ser portador del bacilo tífico sería un predisponente para el desarrollo de la enfermedad. En 1979 se publicó en Inglaterra una asociación entre CV y de vía biliar con la portación crónica del bacilo tífico, encontrando seis veces más muertes por cáncer de la esfera hepatobiliar que en el grupo control. ²² Sin embargo, este estudio fue ampliamente criticado por el hecho de no separar claramente los casos de CV con los de la vía biliar o hepática, así como tampoco considerar la presencia de colelitiasis ni factores raciales. Sin embargo, en los últimos años, si han aparecido publicaciones que mostrarían una relación positiva entre estas dos entidades y sería un factor claramente relacionado con el desarrollo de esta enfermedad. ^{23 24}

Otra entidad asociada al CV es la llamada vesícula en porcelana. Se trata de calcificación de la pared vesicular y estaría asociado a un porcentaje de malignización que inicialmente fue estimado entre un 10-50% y que en series modernas han mostrado cifras sustancialmente menores.



En suma, podemos afirmar que el CV en Chile está fuertemente asociado a la coleditiasis, por lo que la prevención de esta neoplasia debe ir hacia el tratamiento precoz de esta última (GES). La asociación con infección crónica por *Salmonella* Tiphys es una realidad en regiones del mundo donde las condiciones higiénicas permiten el desarrollo de este tipo de enfermedades.

Anatomía patológica.

Los distintos tipos histológicos se muestran en la tabla 1. La gran mayoría son adenocarcinomas, con frecuencia sobre el 90%, seguido por tumores adenoescamosos (4%), tumores neuroendocrinos (3%), sarcomas (1,6%) y melanoma (1%).²⁵ Es necesario destacar que con mucha frecuencia es posible encontrar varios tipos histológicos dentro de un mismo tumor. También destacable es el hecho que no hay gran diferencia de pronóstico entre los distintos tipos histológicos, a excepción del tipo papilar, que en general tiene un mejor pronóstico, a pesar que cuando presentan metástasis, el pronóstico depende de estas últimas más que del tipo histológico. Existen una cantidad significativa de casos reportados de tumores poco frecuentes como rhabdomyosarcomas, leiomyosarcomas y otros como el sarcoma de Kaposi, todos con muy mal pronóstico y escasa evidencias de adyuvancia.



No están completamente establecidas las alteraciones moleculares y genéticas que derivan en el CV. Sin embargo, al igual que en otros tumores gastrointestinales la secuencia displasia, cáncer in situ y avanzado parece corresponder también a estos tumores, dado entre otras cosas, por la alta asociación de displasia cercana a tumores invasores. Cada uno de estos pasos se ha asociado con alteraciones moleculares y genéticas no completamente establecidas. ¹ Una de las más estudiadas ha sido la mutación p53, como elemento inicial en el desarrollo de este cáncer. ²⁶

Las vías de diseminación del CV están claramente establecidas y son: hematogena, linfática, peritoneo y a nivel de los sitios o trayectos de biopsia. El CV parece dar metástasis en forma precoz, entre otras cosas por lo fino de la pared vesicular. Esta pared contiene una lámina propia y capa muscular muy delgada, por lo que el tumor rápidamente la atraviesa y disemina. La capa subserosa, importante desde el punto de vista quirúrgico y pronóstico, es algo más gruesa, pero con una intrincada red de linfáticos lo que contribuye a la alta tasa de metástasis linfática de tumores que invaden esta zona. La frecuencia de metástasis linfática, en autopsias, fue de 94% y de metástasis hematógenas del 65%. La túnica serosa, solo cubre la cara peritoneal de la vesícula, no así la zona que contacta el hígado, de ahí el peor pronóstico observado en tumores localizados hacia la cara hepática de la vesícula. ²⁷

28

Cuadro Clínico.

Existen cuatro tipos de presentación clínica de la enfermedad:

- 1.- Incidental**, en el transcurso de una colecistectomía por litiasis.
- 2.- Diagnóstico intraoperatorio**



2.- Masa o tumor vesicular en imágenes.

3.- Ictericia obstructiva neoplásica.

El CV incidental se define como aquellas lesiones diagnosticadas por el anatomo- patólogo posterior a una colecistectomía por una patología aparentemente benigna. Esto implica que no fue diagnóstica por el radiólogo al momento de realizar algún estudio de imágenes (habitualmente ultrasonografía), ni por el cirujano durante la colecistectomía. Este tipo de presentación, en general es de mejor pronóstico que los otros tipos ya que se trata de lesiones generalmente confinadas a la pared vesicular. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que ciertas condiciones pueden agravar o incluso diseminar la enfermedad; la ruptura vesicular durante el procedimiento quirúrgico y la inflamación aguda. ^{29 30 6.}

La segunda forma de presentación corresponde a aquellos casos que son diagnosticados durante una cirugía por una supuesta indicación de patología triásica benigna. ^{31.} Habitualmente corresponde a lesiones avanzadas o metastásicas, con diseminación peritoneal o hepática. No obstante, hay situaciones con engrosamiento de la pared vesicular sin evidencias de diseminación que requieren un manejo especial por la posibilidad de realizar una cirugía curativa. En estas situaciones, se recomienda la conversión a cirugía abierta y la realización de cirugía extendida inmediata si las condiciones del paciente y equipo quirúrgico están presentes, de lo contrario una conducta recomendable sería la finalización de la cirugía para postergarla cuando las condiciones para una intervención oncológica estén disponibles. ^{6, 32 .} Más adelante revisemos con más detalle esta situación, en apartado de tratamiento.



El tercer tipo de presentación corresponde a aquellas lesiones que se presentan como **masa o tumores** de la pared vesicular, ya sea endofíticos o con infiltración a hígado, en el estudio de imágenes preoperatorias y que se agrupan en sospecha de CV. En este grupo debemos de incluir los pólipos vesiculares. Estas lesiones corresponden en una gran proporción a pólipos de colesterol, y en menor frecuencia a fibromas, lipomas, hemangiomas y pólipos inflamatorios. Sin embargo, el único pólipo con capacidad de transformarse en cáncer es el adenoma. Las indicaciones de colecistectomía en pacientes asintomáticos corresponden a lesiones de más de 1 centímetro y/o mayores de 50 años y ante la duda diagnóstica de adenoma.²⁸ La adenomiomatosis corresponde a la prolongación de los senos de Rokitansky-Aschoff a través de la capa muscular pueden ser diagnosticados mediante criterios de ultrasonido y en general no representan problemas de diagnóstico diferencial con el CV.^{33,34} Todas estas lesiones, a excepción de la última, pueden ser fácilmente confundidas con CV temprano y por lo tanto requieren especial atención por parte del cirujano por lo que recomendamos tratarlas como CV hasta no demostrar lo contrario. En cuanto a la masa vesicular infiltrativa o CV infiltrativo a hígado, el diagnóstico diferencial corresponde a colecistitis xantogranulomatosa con muy difícil diferenciación entre ambas.^{6,35,36} Nuevamente el consejo es considerarlo como cáncer hasta no demostrar lo contrario. El manejo de estas situaciones será discutido en el apartado de tratamiento.

La cuarta forma de presentación corresponde a aquellos pacientes que se presentan con **ictericia y masa abdominal palpable**, o bien con imágenes categóricas de CV avanzado, habitualmente con metástasis hepáticas o ascitis carcinomatosa y corresponden al CV evidente. En estos casos el diagnóstico de CV es claro y se requiere en algunos casos la confirmación diagnóstica por punción, ya sea a las metástasis (hígado o peritoneo) y



menos frecuentemente al tumor primario. ³⁷

En resumen, son 4 formas clínicas de presentación del CV lo que determinará el modo de estudio y manejo de los pacientes.

Estudio pre-operatorio.

De acuerdo al modo de presentación se definirá que tipo de estudio se necesite para la adecuada estadificación del paciente. Por ejemplo, en CV descubierto posterior a una colecistectomía (CV incidental), se debe exigir al anatomopatólogo un informe completo y a veces complementario sobre la pieza de colecistectomía; ^{13,30} esto implica examen completo de la pieza operatoria con cortes histológicos, evaluación de linfonodos, tipo histológico, profundidad de la lesión, tamaño, localización y compromiso tumoral de senos de Rokitansky-Aschoff. Existen recientes publicaciones que predicen el riesgo de recurrencia pronóstico basándose en algunos parámetros patológicos de la pieza de colecistectomía. ³⁸ Es también necesario en estos casos realizar el estudio de estadificación, con métodos de imágenes que descarten la enfermedad a distancia. En estos casos es útil la Tomografía axial (TAC) de abdomen y pelvis, la resonancia nuclear magnética (RNM) y en algunas ocasiones el PET CT. ^{5,39}



Para aquellos casos en que el CV es descubierto en el transcurso de una intervención por colelitiasis, lo fundamental es establecer el diagnóstico a través de toma de muestras para anatomía patológica, tanto de la metástasis como del tumor primario. ⁵ En estos casos es fundamental durante la cirugía dejar definido si existe la posibilidad de cirugía curativa en un tiempo posterior. Es un poco más difícil establecer la conducta en aquellos casos en que existe sospecha intraoperatoria de CV. Las alternativas de manejo dependerán de las condiciones quirúrgicas existentes, evitando de cualquier manera la diseminación iatrogénica de la enfermedad. Para estas situaciones es posible el término inmediato de la cirugía y transferencia un centro de mayor experiencia, la conversión a cirugía clásica para resección inmediata previa confirmación por anatomía patológica, o la toma de muestra de pared vesicular para estudio diferido evitando la perforación de lumen.

Para los pacientes que se presentan o debutan como una lesión sospechosa de CV, especialmente como masa vesicular ya sea intraluminal o con extensión limitada al parénquima hepático es fundamental establecer el diagnóstico de malignidad mediante anatomía patológica, lo que se puede hacer a través de una laparoscopia o cirugía tradicional. ⁶ Si embargo, es fundamental descartar antes de esta laparoscopia la presencia de enfermedad sistémica a distancia, principalmente a través de estudio de imágenes ya mencionadas. Han sido discutido en diversas publicaciones el valor de los marcadores tumorales en esta situación clínica (CEA, Ca19-9, Ca 125 etc.), sin embargo, la sensibilidad de estos no es suficiente para establecer el diagnóstico definitivo y menos aún una conducta certera. ³⁵



Lo paciente que se presentan con un cáncer vesicular muy evidente, como podrían ser aquellos con ictericia obstructiva neoplásica, metástasis hepáticas múltiples y/o evidencia de carcinomatosis peritoneal, el diagnóstico es tan evidente y el pronóstico tan ominoso que no es necesario, por la condición del paciente, insistir en más estudios. En estas situaciones es fundamental establecer el objetivo del tratamiento, como es mejorar la calidad de vida. En otras ocasiones es posible, con fines académicos, confirmar el diagnóstico con métodos poco invasores como podría ser el estudio de líquido ascítico con evaluación de células neoplásicas. La conducta de diagnóstico y tratamiento es individualizada y requiere, como en casos anteriores, la evaluación de un comité multidisciplinario. ⁴⁰

¿Qué estudio imagenológico es necesario solicitar ante sospecha de CV? En la mayoría de las veces basta con una tomografía axial de alta resolución que descarte la presencia de metástasis groseras. Como este estudio, al igual que la RNM, son de resolución centimétrica, no es posible detectar enfermedad milimétrica ya sea única o múltiple, por lo tanto, es relativamente frecuente encontrar disimilitud entre hallazgos imagenológicos y quirúrgicos. Habitualmente las imágenes subestiman la extensión de la enfermedad. En cuanto al PET CT, este puede ser útil en determinadas circunstancias, ya que el CV es altamente ávido de FDG (material radioactivo), sin embargo, esta característica también es frecuente en inflamación por lo que puede ser confundido con colecistitis. Por lo tanto, en general los pacientes con sospecha de CV o que necesiten estadificación, la primera alternativa es el TAC. En casos de dudas o hallazgos dispares, es posible complementar con RNM o PET CT. ²

Estadificación.



La clasificación más utilizada, a nivel mundial, es la TNM. Existen otras clasificaciones de estratificación en CV destacando la japonesa, ampliamente utilizada en oriente, pero con poca utilidad en occidente. En la tabla 2 se esquematiza la clasificación TNM para CV.

Tabla 2: Clasificación y definiciones TNM, 7ª edición, 2010, para CV.

Estadificación TNM, 7ª edición, 2010.

Tis: Carcinoma in situ

T1: tumor invade lamina propia (T1a) o muscular (T1b)

T2: Tumor invade subserosa

T3: Tumor perfora la serosa o invade hígado u otro órgano

T4: Tumor invade vena porta, arteria hepática u otros órganos.

N0: sin compromiso linfonodal.

N1: Compromiso linfonodal del pedículo hepático

N2: Compromiso linfonodal de ganglios periaórticos, pericava, arteria mesentérica superior o tronco celíaco.

M0: sin metástasis a distancia

M1: con metástasis a distancia.

Estadios:

0: Tis, N0, M0



I: T1,N0,M0

II: T2,N0,M0

IIIA: T3,N0,M0

IIIB: T1-3, N1,M0

IVA: T4, N0-1,M0

IVB: T1-4, N2, M0 o T1-4, N0,1,2 y M1

2.1. Tratamiento.

El tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Aquellos pacientes con diseminación evidente, habitualmente van a terapia paliativa que incluye manejo del dolor, apoyo nutricional, manejo de ictericia obstructiva, quimioterapia paliativa y soporte psicológico. La ictericia obstructiva implica en algunos casos el drenaje de la vía biliar. Los procedimientos utilizados para este fin incluyen la instalación de prótesis endoscópica, drenaje biliar percutáneo, ya sea con derivación interna o externa o la derivación quirúrgica.³²



En cuanto a la quimioterapia paliativa, esta ha demostrado beneficio al ser comparada con la mejor terapia de soporte disponible. De acuerdo a los resultados del trial ABC-02, el esquema de primera línea recomendado es la asociación de Gemcitabina-Platino.⁴¹ Este esquema también ha mostrado significativos resultados en estudios fase III, hindúes.⁵ Los efectos adversos severos (Grado III, IV, infecciones, fatiga y disminución recuento de neutrófilos), alcanza alrededor del 70%. Este estudio mostró promedio de supervivencia de 8 meses al utilizar esquema de GEM-Cisplatino versus 5 meses en grupo con terapia paliativa de apoyo.

El tratamiento quirúrgico del CV es la única modalidad que ofrece supervivencia a largo plazo y curación.^{35,42,43} En CV incidental, la resección oncológica debe realizarse en una segunda intervención, por cirujanos calificados y en centros de experiencia. Para las lesiones mucosas (T1a), la colecistectomía simple es suficiente siempre y cuando los bordes sean negativos. La supervivencia informada para estos casos es sobre el 95% a 5 años.^{6 44 ,45}

Para lesiones con compromiso muscular (T1b), la indicación de re-resección es más controversial. La posibilidad de encontrar tumor residual en la re-resección es solo de un 10% y la supervivencia global para este grupo es casi de un 90% a 5 años.⁴⁶ Hay autores a favor y detractores de la indicación de re-resección y para tomar esta decisión no solo debe tenerse en cuenta la invasión a la pared sino elementos como tipo histológico, invasión vasculo-linfática o nerviosa, o compromiso de linfonodo cístico.



Para lesiones con compromiso más allá de la muscular (>T1), la indicación de resección está más documentada.⁴⁷ El objetivo general es obtener márgenes negativos.

Esto se obtiene mediante una resección hepática de segmentos IV y V y una linfadenectomía loco regional, que incluya pedículo hepático, retropancreaticos, y suprapancreaticos derechos (grupo 8-9 de la clasificación japonesa para el cáncer gástrico)^{2,48}. La frecuencia de enfermedad residual puede alcanzar hasta el 60% (56% para T2 y 77% para T3), con supervivencia de 67% y 26% respectivamente.⁴⁴

Para pacientes con tumor vesicular y sospecha de CV, se debe realizar una estadificación preoperatoria lo más fidedigna posible, que incluye TAC, RNM, Endosono o PET CT. Una vez desechada la posibilidad de metástasis a distancia, es aconsejable una laparoscopia de diagnóstico y estadificación. Una vez confirmado el diagnóstico de CV, y en un centro con cirujanos calificados, se procede con la resección oncológica cuyo objetivo es obtener márgenes negativos o R0.⁴⁹ El compromiso linfático de los ganglios para aórticos o tronco celiaco se considera fuera del alcance quirúrgico. La magnitud de la resección hepática u órganos adyacentes (hepatectomías extendidas y/o pancreatoduodenectomía) deben ser balanceadas con la morbilidad-mortalidad del centroencuestión. Un análisis del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) de 2,835 pacientes con tumores T2 y T3⁵⁰, mostró mejores resultados en supervivencia comparados con la colecistectomía simple, con resultados peores para lesiones T3 con supervivencia menores al 20%. Sin embargo, la posibilidad de resección oncológica en estos grupos es muy baja, de solo un 15%. (13.4% para T2 y 18.2% para T3).



En cuanto a adyuvancia posterior a resección oncológica y dado los resultados restringidos de supervivencia incluso en resecciones R0, muchas instituciones han adoptado el uso de quimioterapia o radio/quimioterapia postoperatoria ^{51,52}. Las guías para CV de la NCCN (The National Comprehensive Cancer Network), recomiendan uso de quimioterapia en base a Fluoruracilos o Gemcitabina reconociendo la escasa evidencia que apoya esta conducta. Varios análisis que incluyen los datos del SEER, muestran claro beneficio del uso de adyuvancia, especialmente en pacientes con linfonodos positivos o resecciones con márgenes microscópicos comprometidos (R1). Se está a la espera de resultados de dos ensayos clínicos randomizados que evalúan el uso de adyuvancia en CV. ⁴⁴

2.2. Perspectivas.

La prevención secundaria de esta enfermedad es una de las maneras más eficientes de disminuir la incidencia y mortalidad. En el caso de CV, la colecistectomía preventiva en pacientes portadores de colelitiasis es la estrategia empleada en nuestro país para conseguir estos objetivos. Los resultados probablemente serán vistos y evaluados no antes de una década de implementado este programa (2007).

En cuanto a avances en terapias oncológicas, están actualmente en evaluación múltiples drogas o agentes específicos, como los anticuerpos monoclonales o la inmunoterapia. Las utilidades de estas nuevas drogas están basadas en los hallazgos de mutaciones en CV, destacando KRAS (3% a 38%), EGFR (9% a 12%), BRAF (0% a 33%), y erbB2/HER2 (16%). Actualmente todos los estudios se encuentran en fase II, especialmente observando la respuesta en tumores avanzados. ⁴⁴



2. Cáncer de Vía Biliar o Colangiocarcinoma. (CVB)

Denominado también colangiocarcinoma, se define como aquella neoplasia originada en las células epiteliales de la vía biliar, tanto intra como extrahepática. Esta definición excluye a los otros dos cánceres localizados en tejidos con revestimiento de epitelio de vía biliar, como son la ampolla de Vater y la vesícula biliar, por presentar características especiales en cuanto a diagnóstico, pronóstico y tratamiento. ¹

Desde un punto de vista epidemiológico estos tumores representan el 3% de los tumores gastrointestinales. También se ha demostrado un aumento de la incidencia de la localización intrahepática versus la extrahepática por razones que no están del todo claras pero que aparentemente corresponden a un mejor diagnóstico. También este hallazgo puede indicar diferentes factores etiológicos, pero con microscopia similar. La incidencia aumenta claramente con la edad (promedio de edad 70 años), excepto para aquellas lesiones asociadas a colangitis esclerosante y quiste de colédoco. ^{53 54}

Es un tumor más frecuente en hombres que en mujeres a diferencia del cáncer vesicular.

2.1. Factores de riesgo.

Han sido descritas una gran cantidad de entidades relacionadas al cáncer de las vías biliares. Quizás el más conocido es la colangitis esclerosante, entidad poco frecuente en nuestro medio. Habitualmente el CVB se desarrolla dos o tres décadas antes en pacientes portadores de colangitis esclerosante que en pacientes con cáncer esporádico. Otras malformaciones de la vía biliar, como la enfermedad quística de vías biliares, que incluye a la enfermedad de Carolí, se han asociado fuertemente al CVB. En oriente la infección parasitaria por Clonorchis y Opistorchis también se ha asociado a este cáncer. ⁵³



Por lejos quizás lo más estudiado como factor relacionado es la litiasis o colelitiasis. La presencia de hepatolitiasis, esto es la presencia de cálculos en la vía biliar del hígado sin presencia de dilatación primaria, está asociado a cáncer entre un 5-70% de los casos.⁵³ Sin embargo, esta asociación no es tan clara como en el caso del cáncer de vesícula.

El Thorotrast fue un medio de contraste radiológico utilizado en la década del 30 y 40 del siglo pasado y que desde un comienzo se sospechó acerca de su seguridad en medicina⁵⁵. El efecto carcinogénico aparece entre 20 a 30 años después de administrado y está dado por contener partículas radioactivas con una vida media de 400 años. El efecto carcinogénico sobre las vías biliares ha sido claramente establecido y se ha descrito hasta 100 veces mayor susceptibilidad a esta neoplasia a personas expuestas a este componente. También ha sido asociado a angiosarcoma y leucemia⁵⁶.

Existen también condiciones genéticas que predisponen al CVB; el síndrome de Lynch y la papilomatosis de la vía biliar han sido las más estudiadas.⁵⁷

La infección por virus hepatitis C se ha asociado con el desarrollo de este cáncer. En el caso del virus B, la asociación es menos potente.

En estudios de casos-control han sido asociados a esta enfermedad la diabetes mellitus tipo II, la obesidad el síndrome metabólico y recientemente el HIV.⁵⁷

2.2. Anatomía patológica.

Desde un punto de vista histológico la gran mayoría de estos tumores son adenocarcinomas (90%) y el resto escamosos. Presenten tres modos de crecimiento bastante característicos con importante valor pronóstico: la variedad esclerosante, con una reacción desmoplástica importante y con menor reseabilidad; la variedad nodular,



con crecimiento parietal y buena resecabilidad y; variedad papilar, de crecimiento intraductal, de baja frecuencia y de muy buen pronóstico. ^{58 59 60}

Poseen algunas características comunes: Crecimiento lento, productores de mucina, alta invasión a estructuras cercanas y especialmente predilección a invadir estructuras nerviosas. No hay marcadores inmonohistoquímicos característicos, pero entre ellos sobresale por su frecuencia la citokeratina 7, pero no es específico. ⁵⁹

Desde un punto de vista anátomo-quirúrgico estos tumores se dividen en intrahepáticos, perihiliares y extrahepáticos distales (Figura 1). Esta clasificación tiene importancia pronóstico y terapéuticas, ya que la estrategia quirúrgica depende básicamente de la localización. Los tumores perihiliares, con el epónimo de Klatzkin, tienen importancia por su alta frecuencia, difícil manejo y la frecuencia confusión clínica con el cáncer de vesícula especialmente en la mujer chilena. ⁶¹

Los tumores perihiliares se clasifican de acuerdo al compromiso de la carina o bifurcación o de las ramas extrahepáticas. Se utiliza la clasificación de Bismuth-Corlette, (Figura 3) con etapas que van del I al III. La cirugía a realizar dependerá de entre otros factores, de esta clasificación. ⁶²

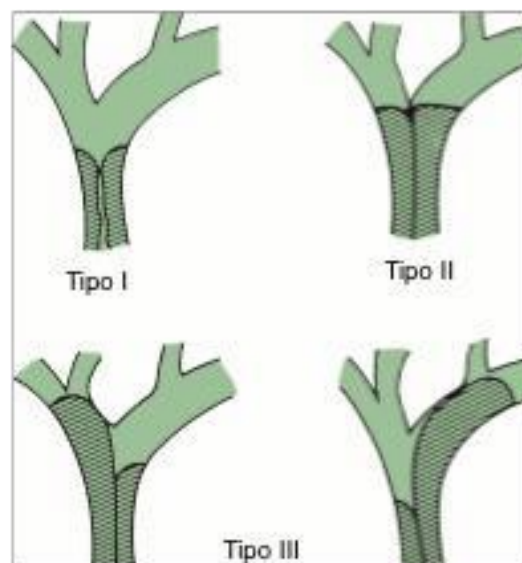




Figure 3: Clasificación Bismuth-Corlette en Colangiocarcinoma proximal.

2.3. Cuadro Clínico.

La principal manifestación de estos tumores es la obstrucción biliar. La ictericia (80-90%) y el prurito (60%) suelen ser los síntomas y signos de debut de esta enfermedad. Suelen acompañarse de coluria y acolia, aunque estos con menor frecuencia que los anteriores. Otros síntomas son la baja de peso (30-50%) y dolor abdominal (30-50%). No es infrecuente la concomitancia con colangitis (fiebre, sepsis, taquicardia, compromiso de sensorio). ⁶³

El examen físico, además de la ictericia que es evidente en la mayoría de los casos, suele existir hepatomegalia, y masa palpable indolora en hipocondrio derecho que corresponde a vesícula biliar (signo de Courvasier-Terrier), especialmente en tumores dislates a la unión ciático-coledociana, aunque este signo es más frecuente en cáncer de páncreas.

El comportamiento de la ictericia puede diferenciar entre neoplasia y litiasis.

Habitualmente la ictericia por causa oncológica presenta un curso lenta y progresiva, alcanzado niveles de bilirrubina en suero sobre valores de 20 mg%, no así en el caso de la litiasis que en general es intermitente y no alcanza los niveles séricos mencionados.

Las fosfatasas alcalinas, al momento del diagnóstico, suelen tener valores sobre 10 veces del rango normal. No siempre es así, ya que en casos de obstrucción unilateral estos valores suelen estar atenuados.



No existen marcadores específicos para esta entidad. En la práctica clínica suelen solicitarse antígeno carcinoembrionario (CEA) y Ca 19-9. El primero de estos, alcanza una sensibilidad del 68% y especificidad del 82% y el segundo, si bien es más específico suele elevarse en casos de colangitis no neoplásicas lo que hace perder en parte su valor diagnóstico. No deben utilizarse como elementos de diagnóstico definitivo. Hay algunas publicaciones que atribuyen valor pronóstico de estos marcadores. ⁶⁴

El diagnóstico histológico definitivo pre-operatorio es infrecuente ⁶¹. En casos de estenosis de la vía biliar, alrededor de un 1/3 de estos no corresponde a causa neoplásica, sino a fenómenos inflamatorios o cicatriciales. El diagnóstico diferencial suele ser con estenosis benignas post colecistectomía, colangitis esclerosante, compresión de vía biliar por pancreatitis crónica o auto inmune y menos frecuentemente la coledocolitiasis ⁶⁵.

2.4. Evaluación pre-operatoria.

Las imágenes pre-operatorias son fundamentales para tomar decisiones en cuanto al manejo a realizar. En nuestro medio, en general, todo paciente con ictericia comienza su estudio con ECO abdominal. este examen entrega o aporta poca información acerca del diagnóstico etiológico (excepto litiasis) y menos aún sobre la resecabilidad. ⁶³



La tomografía axial computada es una herramienta diagnóstica ampliamente utilizada en nuestro medio para estatificar neoplasias. El máximo valor está en descartar metástasis a distancia sobre todo en hígado y en menor medida en linfonodos regionales y peritoneo, aunque en este último caso posee un rendimiento cercano al 70%. En el caso de los tumores perihiliares, además de descartar la presencia de metástasis, se debe evaluar la invasión a estructuras vasculares del hilo hepático, (mejor utilizar angioTAC) como vena porta y arterias hepáticas, paso fundamental para determinar operatividad y resecabilidad. Por otro lado, es fundamental tener una idea anatómica de la localización del tumor y clasificarlo en el preoperatorio, de acuerdo a Bismuth-Corlette ⁶² (Figura 3). En este caso la tomografía no es de gran utilidad por no reconstruir anatómicamente la vía biliar.

La resonancia nuclear magnética entrega la misma información sobre la presencia de metástasis a distancia, sin embargo, es más precisa para la evaluación de infiltración a vasos del hilio y puede reconstruir en forma más anatómica la vía biliar y por ende la localización y clasificación del tumor (Bismuth-Corlette). Es por ello que para muchos autores este es el examen que más información preoperatoria entrega y por lo tanto de mayor ayuda para determinar operabilidad y resecabilidad. ⁶⁶

La colangiografía directa, ya sea a través de la vía endoscópica o percutánea entrega una idea anatómica muy precisa, sin embargo, lo hace a través de métodos invasivos y por lo tanto con complicaciones asociadas. El valor de estos está más orientado al tratamiento, ya sea como método definitivo o bien como puente al tratamiento quirúrgico, que analizaremos más adelante. Si se utilizan se puede obtener una muestra de bilis y realizar un estudio citológico que podría mostrar y diagnosticar esta neoplasia. ⁶⁶



La biopsia percutánea es útil para la confirmación de metástasis, sobre todo en hígado cuando la situación clínica tiende a no operar el paciente. Para aquellas lesiones de sustitución hepática en que se sospecha un colangiocarcinoma intrahepático, la primera alternativa es la cirugía extendida. La biopsia percutánea se requiere para someter al paciente a un tratamiento multimodal pre-operatorio (neoadyuvancia). ⁶⁷

Otros métodos de evaluación-re quirúrgica incluyen a la endosonografía, PET Scan ³⁹ y la laparoscopia. La endosonografía tiene especial valor en determinar la causa de una estenosis distal de la vía biliar y diferenciarlo de una litiasis. También puede entregar información imagenológica y citológica de linfonodos regionales periampulares. El PET Scan es una modalidad de medicina nuclear que detecta los fotones emitidos por el paciente al interactuar los positrones del radiofármaco con los electrones del paciente. Este fotones son detectados por el "scan" quien en definitiva entrega una imagen que es analizada en conjunción con una tomografía. El valor fundamental es determinar presencia de enfermedad metástasis de bajo volumen, aunque su valor está en cuestionamiento como método de estadificación de rutina ⁶⁸.

2.4.1. Tratamiento.

Al igual que en el caso del CV, el tratamiento dependerá de la evaluación de diseminación preoperatoria. Para pacientes con diseminación evidente, las medidas tienen como objetivo mejorar la calidad de vida e incluye manejo del dolor, apoyo nutricional y psicológico y finalmente el manejo de la obstrucción biliar.



El tratamiento quirúrgico curativo depende de la localización del tumor

primario. ^{58,60 59} Para el caso de tumores intrahepáticos, la cirugía consiste en resección hepática, a menudo extendidas. Por la magnitud de la cirugía, la recomendación es que esta se realice en centros de experiencia y alto volumen, con el objetivo de asegurar una adecuada calidad de la cirugía (márgenes negativos, adecuada cosecha ganglionar) y mínima morbimortalidad.

Para las lesiones displásicas, la cirugía indicada es la pancreatoduodenectomía (PD). Alrededor del 10% de todas las PD son por CVB. Sin embargo, en una proporción significativa de casos, la enfermedad se encuentra diseminada al momento del diagnóstico, por lo cual el tratamiento debe ser paliativo. En aquellos casos no diseminados, la cirugía es la única alternativa que ofrece supervivencia prolongada o curación. La tasa de resecabilidad de lesiones displásicas varía entre 22-89%, con una supervivencia a 5 años de las PD es alrededor del 25%.



La resección de tumores extrahepáticos proximales (Klatzkin), es una de las cirugías más demandantes y difíciles de la cirugía digestiva y es donde cobra más importancia la experiencia quirúrgica del centro donde se desarrollará la cirugía. ⁶⁹ A pesar de estas dificultades, la resección quirúrgica es el único tratamiento que puede ofrecer curación a largo plazo. El tipo de cirugía dependerá de la extensión y anatómica del tumor primario, así como la vasculatura del remanente hepático. ⁶⁶ El objetivo de la cirugía es la resección de la vía biliar extrahepática, con márgenes histológicos negativos, así como del tejido linfático alrededor de esta y la resección hepática que asegure márgenes oncológicos seguros. Esta resección hepática habitualmente requiere hepatectomías extendidas ya sea derecha o izquierda y es habitual la necesidad de segmentectomía 1. (lóbulo caudado). El procedimiento se completa con la reconstrucción ya sea vascular y biliar. Si el tumor invade alguna porción de la vena porta o arterias hepáticas, estas pueden ser resecadas y reconstruidas con técnicas vasculares avanzadas. La vía biliar, habitualmente seccionadas a nivel de ramas secundarias se reconstruyen mediante anastomosis con asa de yeyuno en Y de Roux.

Con respecto a la adyuvancia, no existe evidencia en la actualidad que justifique el uso rutinario del tumor proximal. Sin embargo, ha sido utilizada la radioterapia local posoperatoria (con protección duodenal), la quimioterapia en base a Gemcitabina y Platino, y últimamente la inmunoterapia. Estos esquemas están basados en estudios de casos retrospectivos y han mostrado una leve mejoría en los resultados de supervivencia. Quizás donde el efecto de la adyuvancia, especialmente radio y quimioterapia, muestra mayor beneficio, es en pacientes con linfonodos comprometidos y/o márgenes histológicos comprometidos. ^{66 41}



La mortalidad operatoria para esta compleja cirugía varía entre 1,3 a 11% y la morbilidad entre 35 a 50%. El pronóstico de la cirugía depende básicamente del estatus linfonodal y los márgenes quirúrgicos. La supervivencia a 5 años varía entre 20 a 45%.⁵⁴

En cuanto a la paliación de la ictericia, esta puede ser realizada a través de métodos no operatorio (endoscopio y percutáneo) o quirúrgicos.⁷⁰ No hay diferencia en supervivencia, efectividad o morbilidad-mortalidad entre ambos procedimientos. La indicación de bypass quirúrgico debe ser considerada en aquellos casos sometidos a laparotomía en considerados irrevocables en el transcurso de esta intervención.⁷¹

Una técnica en debate es el valor del trasplante hepático en colangiocarcinoma.⁷² Se basa en el hecho que la hepatectomía completa y del pedículo hepático logra márgenes negativos más fácilmente que con cirugía oncológica. Sin embargo, los resultados clínicos iniciales no fueron del todo satisfactorios como la teoría podría haber indicado. Hubo mortalidad postoperatoria significativa, y recurrencia tumoral de hasta un 50% a corto plazo y supervivencia a 5 años de 28%.⁷³ Ultimamente al protocolo de trasplante, se ha agregado el uso de radio quimioterapia pre-operatoria que han demostrado una dramática mejoría de los resultados; 82% de supervivencia a 5 años.⁷⁴ Estos resultados han sido criticados basándose en la ultra selección de pacientes para trasplante (menor edad y estadio de la enfermedad) y alta prevalencia de colangitis esclerosante asociada, en comparación con los casos sometidos a cirugía resectiva.⁷²