



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores pronósticos en cáncer de vesícula

Heriberto Medina-Franco,* Guillermo Ramos-Gallardo,*
Héctor Orozco-Zepeda,* Miguel Ángel Mercado-Díaz

* Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Prognostic factor in gallbladder cancer

RESUMEN

ABSTRACT

Background. Gallbladder cancer is a rare and aggressive neoplasm. **Objective.** The purpose of this manuscript was to evaluate the prognostic factors associated with overall survival in gallbladder cancer patients. **Methods.** We performed a retrospective study of the patients with gallbladder cancer who received attention in a tertiary referral center in Mexico City during a 13 year period (1990-2002). We evaluated demographic, clinical, pathological and treatment variables. The main outcome variable was overall survival. The survival curves were constructed with the Kaplan and Meier method and compared with the log-rank test. Multivariate analyses was performed with the Cox regression method. We considered significant $p < 0.05$. **Results.** Fifty-one patients were registered, 35 of them women (69%). Median patient age was 63 years. Fifty-seven percent of patients had previous diagnosis of cholelithiasis. Seventy-one percent of patients underwent surgery. Ninety-eight percent of the tumors were adenocarcinoma and 25% were poorly differentiated. Eighty-six percent were found to have stage IV. Median survival for the entire cohort was six months (95% CI 0.5-7), and actuarial survival at one and three years was 22.7% and 3.9% respectively. On univariate analysis surgery, early stage, chemotherapy, Karnofsky ≥ 80 and serum albumin > 3.0 g/dL were associated with better prognosis. On multivariate analysis, only surgery ($p = 0.0001$) and serum albumin > 3 g/dL ($p = 0.002$) remained significantly associated with better outcome. **Conclusions.** Most cases of gallbladder cancer presented with advanced stage. Serum albumin is a prognostic factor for survival in this group of patients.

Key words. Gallbladder cancer. Prognostic factors. Hypoalbuminemia. Surgery.

Antecedentes. El carcinoma de la vesícula biliar es una neoplasia poco frecuente y agresiva. **Objetivo.** Determinar los factores pronósticos asociados con la supervivencia global en pacientes con esta neoplasia. **Material y métodos.** Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar atendidos en un centro de referencia de 1990 a 2002. Se analizaron variables demográficas, clínicas y patológicas, así como asociadas a tratamiento. El objetivo de medición fue la supervivencia global. Se construyeron curvas de supervivencia con el método de Kaplan y Meier y se compararon por medio de la prueba de log-rank. Se realizó análisis multivariado mediante regresión de Cox. Se definió significativa a una $p < 0.05$. **Resultados.** Se registraron 51 pacientes, 35 mujeres (69%), con una mediana de edad de 63 años. Setenta y uno por ciento de los pacientes fueron llevados a cirugía. Recibió quimioterapia 11.8%. En 98% el diagnóstico histopatológico fue de adenocarcinoma, 25% poco diferenciado. Se presentó 86.3% en estadio IV. En 57% se documentó a litiasis vesicular. La mediana de supervivencia para toda la cohorte fue de seis meses (95% IC 0.5-7), con supervivencia a uno y tres años de 22.7 y 3.9%, respectivamente. En el análisis univariado, la cirugía, estadio menos avanzado, la administración de quimioterapia, Karnofsky ≥ 80 y albúmina > 3.0 g/dL se asociaron a mejor pronóstico. En el análisis multivariado, la cirugía ($p = 0.0001$) y albúmina sérica > 3 g/dL ($p = 0.002$) fueron las únicas variables asociadas a mayor supervivencia. **Conclusiones.** El cáncer de vesícula biliar se presenta en estadios avanzados y su pronóstico es muy pobre. La albúmina sérica es un factor pronóstico significativo para supervivencia en esta neoplasia.

Palabras clave. Cáncer de vesícula. Factores pronósticos. Hipalbuminemia. Cirugía.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vesícula es una neoplasia poco frecuente. Se han identificado como factores de riesgo

vesícula de porcelana, pólipos vesiculares, anomalías en la unión pancreatobiliar y litiasis vesicular.¹ Sin embargo, poco se ha logrado avanzar en la prevención y detección de esta neoplasia, la cual es agresiva

y desafortunadamente en lo que coinciden la mayoría de las series reportadas en la literatura es que la mayoría de los pacientes se presentan en estadios avanzados. Recientemente se ha mencionado la posible relación de esta neoplasia con deficiencias de algunos micronutrientes como el selenio y el zinc.²

Aunque en la mayoría de las ocasiones no se logra la curación de la enfermedad, resulta útil el conocimiento de factores pronósticos que orienten al médico a predecir la evolución de estos pacientes.

OBJETIVO

Determinar los factores pronósticos asociados con la supervivencia global en pacientes con esta neoplasia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo donde se incluyeron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula atendidos en un periodo de 13 años, de enero de 1990 a diciembre de 2002, en un centro de referencia de la ciudad de México. Durante este periodo se registraron 67 pacientes con este diagnóstico, de los cuales se excluyeron 16 por no contarse con la información requerida en el expediente clínico.

Se obtuvieron y analizaron variables que incluyeron datos demográficos (sexo y edad), presencia de litiasis vesicular, comorbilidad asociada, signos y síntomas principales, así como su inicio y duración, pruebas de funcionamiento hepático, con especial énfasis en las cifras de albúmina y bilirrubina, función renal, biometría hemática, tiempos de coagulación, estudios de imagen (ultrasonido y tomografía), el estado funcional de acuerdo con la escala de Karnofsky y tipo de tratamiento (cirugía y quimioterapia). Dentro de la cirugía tipo de procedimiento (colecistectomía simple, colecistectomía radical y procedimientos paliativos), mortalidad operatoria (aquella ocurrida dentro de los 30 días siguientes a la cirugía), presentación de la sintomatología (incidental o sospecha clínica previa), tipo histopatológico, grado de diferenciación y estadio (según la clasificación de Nevin).

El objetivo de la medición fue la supervivencia global, la cual fue calculada a partir del tiempo de la operación o al tiempo del diagnóstico en los pacientes que no se sometieron a ningún procedimiento quirúrgico, hasta el último seguimiento en la consulta externa o su fallecimiento. Se construyeron curvas de supervivencia con el método de Kaplan y Meier y se compararon por medio de la prueba de log-rank.

Se realizó el análisis multivariado mediante la prueba de regresión de Cox. Se definió significativa una *p* menor a 0.05.

RESULTADOS

Fueron incluidos 51 pacientes durante el periodo de estudio, de los cuales 35 (69%) fueron mujeres y 16 (31%) hombres. La mediana de edad fue 63 años para esta cohorte (rango de 39 a 84 años). Las características demográficas del estudio se muestran en el cuadro 1. Los síntomas más frecuentes fueron dolor (71%), ictericia (29.4%) y pérdida de peso (10%). Se documentó litiasis vesicular en 57% de los pacientes.

Sólo un paciente llegó con el diagnóstico previo de cáncer de vesícula. Veintitrés pacientes fueron referidos para estudio sin diagnóstico previo, pero desafortunadamente en estadios avanzados. En todos los pacientes se completó su abordaje diagnóstico mediante tomografía. Treinta pacientes contaban con ultrasonido previo al diagnóstico de cáncer de vesícula. En 15 pacientes (29%) se hizo el diagnóstico mediante biopsia endoscópica o percutánea y no se realizó ningún otro procedimiento debido a la extensión locorregionalmente avanzada del tumor o la presencia de metástasis a distancia.

El diagnóstico histopatológico más frecuente fue el de adenocarcinoma (excepto en un paciente con re-

Cuadro 1. Variables demográficas (n = 51), presentación clínica y estadio.

Edad años (mediana ± DE)	63 ± 24
Relación hombre-mujer	16-35
Ictericia	15 (29.4%)
Hipoalbuminemia	29 (56%)
Litiasis vesicular	29 (57%)
Presentación	
Estadio I	0
Estadio II	2 (3.9%)
Estadio III	5 (9.8%)
Estadio IV	44 (86%)
Sintomatología	Núm. pacientes
Dolor	36 (71%)
Ictericia	15 (29.4%)
Pérdida de peso	5 (10%)
Hiporexia	4 (7.8%)
Acolia y coluria	3 (5.8%)
Estadio	Num. pacientes
I	0
II	2 (3.9%)
III	5 (9.8%)
IV	44 (86.3%)

porte de patología de carcinoma de células pequeñas). En 13 pacientes 25.4% se clasificó como poco diferenciado y el resto fue de moderadamente diferenciado. La mayoría de los pacientes (84.3%) se presentaron en estadio IV. Dos pacientes se encontraron en estadio II y cinco en estadio III (Cuadro 1).

Treinta y seis pacientes (71%) fueron sometidos a algún procedimiento quirúrgico, de los cuales a 14 pacientes (27.4%) se les practicó colecistectomía simple, 15 pacientes (29.4%) un procedimiento paliativo y laparotomía exploradora a solamente siete pacientes (13.7%). La morbilidad quirúrgica fue de 11.7%, esto en relación con tres pacientes que presentaron infección de la herida quirúrgica, uno atelectasia, uno neumonía y uno infección de vías urinarias. No hubo mortalidad operatoria. Seis pacientes recibieron quimioterapia a base de 5-fluorouracilo, adriamicina y mitomicina C.

La mediana de supervivencia para toda la cohorte fue de seis meses (95% IC 0.5-7), con sobrevida actuarial a uno y tres años de 22.7 y 3.5%, respectivamente. Los pacientes que se sometieron a un procedimiento quirúrgico tuvieron mayor supervivencia a los seis meses (11.7%) que los que no se sometieron a ningún procedimiento quirúrgico (0%). Los pacientes en estadio II tuvieron una supervivencia a seis meses de 50%. Los pacientes en estadio III de 40% y los pacientes en estadio IV de 6.9%. Para los pacientes que fueron sometidos a una colecistectomía simple la supervivencia a los seis meses fue de 21.4%. Los que fueron sometidos a un procedimiento paliativo de 20% a los seis meses y los que fueron sometidos a una laparotomía exploradora únicamente de 0% a los seis meses (Figura 1). La distribución de los pacientes que fueron sometidos a colecistectomía de acuerdo con el estadio fue 100% para el estadio II, 80% para estadio III y 18.6% para estadio IV. En todos los pacientes con un valor de albúmina mayor a 3 mg/dL la supervivencia a seis meses fue de 100% (Figura 2).

En el análisis univariado, la cirugía, estadio menos avanzado, la administración de quimioterapia, Karnofsky ≥ 80 y albúmina > 3.0 se asociaron a mejor pronóstico. En el análisis multivariado, la cirugía ($p = 0.0001$) y albúmina sérica > 3 ($p = 0.002$) fueron las únicas variables asociadas a mayor supervivencia.

DISCUSIÓN

El cáncer de vesícula es una neoplasia agresiva, poco frecuente y afecta más a mujeres. En esta serie encontramos una relación hombre:mujer aproxima-

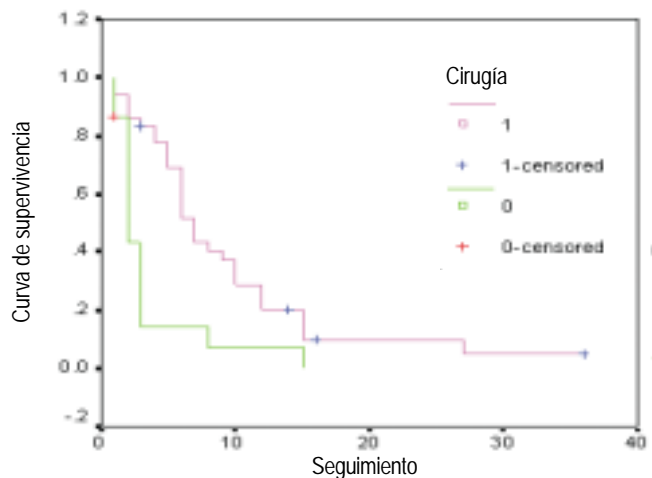


Figura 1. Curva de supervivencia para cirugía.

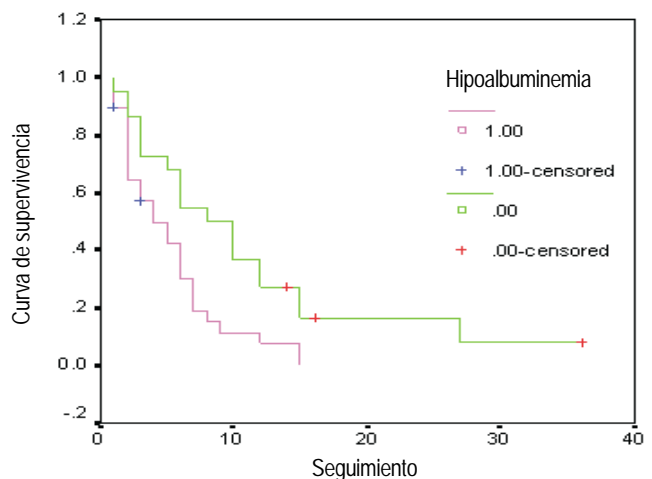


Figura 2. Curva de supervivencia para hipoalbuminemia.

da de 1 a 2.¹ La litiasis vesicular es un factor de riesgo cuyo mecanismo etiopatológico no se conoce con exactitud. En 57% de estos pacientes se documentó el antecedente de litiasis vesicular, no existiendo explicación precisa de la falta de litiasis en el resto de las piezas de cirugía, pero que probablemente se deba a falta de registro de los mismos en los reportes de patología, y que al ser un estudio retrospectivo no se puede precisar la razón exacta de este porcentaje de pacientes.

En 22% de los pacientes se presentó ictericia al momento del diagnóstico. No encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de estos pacientes; sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes se encontró en un estadio avanzado de la enfermedad.

Es importante el estadio del tumor. Se menciona en la literatura que pacientes sometidos a una resección radical con extensión a la vena porta, lóbulo de-

recho hepático, tejido perineural, linfático e ictericia tienen una menor supervivencia y mayor riesgo temprano de recurrencia.^{3,4} Fong *et al.* reportan que en pacientes en estadios III y IV no se deben realizar este tipo de procedimientos e incluso también comentan poco beneficio en hacer una resección de las metástasis al no existir mejoría en la supervivencia. Ouchi *et al.* mencionan que pacientes con tumores que se extienden a muscular y subserosa sin invasión a tejido perihepático son los que más beneficio obtienen de una resección radical.^{5,6}

La colecistectomía laparoscópica simple es el tratamiento de elección en aquellos pacientes en los cuales el tumor se encuentra confinado a mucosa. Desafortunadamente, ninguno de los pacientes en esta serie se encontró en esta etapa. De 51 pacientes, 71% fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico. Ninguno de ellos fue sometido a una resección radical debido a que la mayoría de nuestros pacientes se encontró en estadios avanzados. Aunque se halló una diferencia entre los pacientes operados y los no operados esto se puede explicar porque los pacientes operados se encontraban en mejores condiciones generales que los no operados, aunque la mayoría de los procedimientos fueron paliativos.

El empleo de quimioterapia demostró aumentar la supervivencia en nuestra serie únicamente en el análisis univariado. Los esquemas que se utilizaron fueron a base de 5-fluorouracilo, adriamicina y mitomicina C (FAM). La pérdida de significancia en el análisis multivariado se explica por el hecho que solamente seis pacientes recibieron tratamiento, o bien por un sesgo de selección, donde sólo recibieron quimioterapia los pacientes con mejores condiciones generales. Recientemente se ha reportado el empleo de gemcitabina con cisplatino en estadios avanzados de esta neoplasia.^{8,9} Ninguno de los pacientes en esta serie recibió radioterapia, aunque existen estudios en la literatura que sugieren su empleo en esta neoplasia.

En varias neoplasias el principal factor pronóstico es el estado general del paciente¹⁰ y la albúmina sérica es un marcador indirecto del mismo. En este estudio, valores mayores a 3 mg/dL se encuentran significativamente asociados con el pronóstico de estos casos, lo cual es útil para la estratificación de los pacientes con esta neoplasia. Otros autores³ han encontrado asociación pronóstica con cifras de bilirrubina, lo cual no fue corroborado en esta serie, probablemente por lo avanzado del estadio en la mayoría de los pacientes.

CONCLUSIONES

Los niveles de albúmina mayores a 3 mg/dL se asocian a mejor pronóstico en pacientes con cáncer de vesícula, ya que es un marcador indirecto del estado general de estos casos. La cirugía parece asociarse con un mejor pronóstico, aunque se reconoce un sesgo de selección donde sólo se operan los pacientes con mejores condiciones generales. Es necesario estudiar mecanismos de detección temprana, así como realizar avances en el manejo médico de pacientes con enfermedad en etapas avanzadas.

REFERENCIAS

1. Ahlgren JD. Medical Oncology. 2a. Ed. Capítulo 39: 714-33.
2. Shukla VK, Adukia TK, Sing SP, Mishra CP. Micronutrients, antioxidants, and carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 2003; 84: 31-5.
3. Ito H, Matros E, Brooks D, Osteen RT, Zinner M, Whang E. Treatment outcomes associated with surgery for gallbladder cancer: a 20 years experience. *J Gastroint Surg* 2004; 8: 183-90.
4. Hawkins W, De Matteo RP, Jarnagin WR, Ben-Porat L, Fong Y. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 310-15.
5. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y. Diagnostic capability and resectional surgery for early gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1557-60.
6. Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa T. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Surg* 2002; 9: 256-60.
7. Muratore A, Amisano M, Vigano L, Massucco P, Capussotti L. Gallbladder cancer invading the perimuscular connective tissue: results of resection after prior non-curative operation. *Surg Oncol* 2003; 83: 212-15.
8. Malik IA, Aziz Z, Zaidi SH, Sethuraman G. Gemcitabine and cisplatin is a high effective combination chemotherapy in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 174-9.
9. Malik IA, Aziz Z. Prospective evaluation of efficacy and toxicity of 5-fu and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in patients with advanced cancer of the gallbladder. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 124-6.
10. Ouchi K, Susuki M, Tominaga T. Survival after surgery for cancer of the gallbladder. *Br J Surg* 1994; 81: 1655-67.

Reimpresos:

Dr. Guillermo Ramos-Gallardo

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.
Departamento de Cirugía.
Vasco de Quiroga No. 15,
Col. Sección XVI
14080 Tlalpan, México, D.F.
Tel. y fax: (55) 5573-9321
Correo electrónico: guiyermoramos@hotmail.com