

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Cáncer de la vesícula biliar. Resultados de la cirugía resectiva

Dr. FERNANDO MALUENDA GATICA

Departamento de Cirugía, Hospital Clínico, Universidad de Chile

TRABAJO DE INGRESO

RESUMEN

El cáncer de vesícula biliar se mantiene como la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en Chile y con tasas de mortalidad en sostenido aumento. La cirugía ha sido formulada como la terapia fundamental para este cáncer. Se presenta la experiencia prospectiva en el manejo quirúrgico de la enfermedad en pacientes con tumores T1b a T4 de la clasificación TNM, en el período enero de 1995 a diciembre de 2000. En este lapso egresaron 176 pacientes portadores de cáncer de vesícula, 134 (76,1%) de sexo femenino y edad promedio de 60,4 años (rango 28 a 92). Estos 176 pacientes corresponden al 2,3% del total de intervenciones quirúrgicas sobre la vesícula biliar en este mismo período. En 39 pacientes (22,8%) se demostró diseminación hepática o peritoneal en el intraoperatorio, 7 (3,9%) no fueron operados y hubo 9 pacientes (5,1%) con cáncer limitado a la mucosa. Se consideró 104 pacientes candidatos a cirugía ampliada, de los cuales 42 fueron explorados con intención resectiva. Los 61 pacientes restantes rechazaron segunda intervención por diferentes motivos. Hay seguimiento global de 92,6% de los 176 pacientes. Se practicó algún tipo de hepatectomía y linfadenectomía en 6 pacientes con tumor T1b, 7 pacientes T2, 13 pacientes T3 y 14 pacientes T4. Se resecó la vía biliar como procedimiento agregado en 10 pacientes. Hubo 9,3% de morbilidad y ausencia de mortalidad. La sobrevida para los pacientes con tumores T1b es 100%, con tumores T2 es 33%, 13% en los pacientes con tumores T3 y no hay sobrevida a 5 años para pacientes con tumores T4, sin embargo, se obtuvo sobrevida de 45% a 30 meses para los pacientes con tumores T4 resecados. No hubo diferencia estadísticamente significativa para ningún grupo de pacientes sometidos a cirugía radical en comparación con los sometidos sólo a colecistectomía.

PALABRAS CLAVES: **Cáncer de la vesícula biliar, colecistectomía, hepatectomía, linfadenectomía**

SUMMARY

In Chile, gallbladder is the first cause of death for cancer in women and mortality rates are steadily increasing. Surgery is the main therapy for this type of cancer. A prospective experience in the surgical management of patients with T1b to T4 tumors is presented. From January 1995 to december 2000, 176 patients with gallbladder cancer were studied. There were 134 females (76.1%) with an average of 60.4 years (range 28-92). These 176 patients account for 2.3% of the total number of gallbladder surgical procedures done during the same period. In 39 patients (22.8%), liver or peritoneal metastases were found at surgery; 7 patients (3.9%) did not have surgery and 9 patients (5.1%) had intramucosal cancer. Of the total, 104 patients were considered candidates for extended surgery; of them, 42 were submitted to surgery with resective intention. The remaining 61 patients rejected a second surgical procedure. The overall follow

up was 92.6%. The following procedures were performed: partial hepatectomy and lymphadenectomy in 6 patients with T1b tumors, 7 patients with T2 tumors, 13 patients with T3 tumors and 14 with T4 tumors. Additional resection of the biliary tree was done in 10 patients. Morbidity was 9.3% and 0% mortality. Survival is 100% for patients with T1b tumors; 33% for patients with T2 tumors and 13% for patients with T3 tumors. No patients with T4 tumors survived for 5 years. However, patients with resected T4 tumors had a 45% survival at 30 months. There was no statistically significant difference for any group of patients submitted to radical surgery versus cholecystectomy alone.

KEY WORDS: **Gallbladder cancer, cholecystectomy, hepatectomy, lymphadenectomy**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vesícula biliar es un importante problema de salud pública en Chile fundamentalmente por el aumento sostenido que muestra su tasa de mortalidad en los últimos 20 años.¹⁻³ La última tasa conocida, correspondiente al año 1999, es de 11,8 x 100.000 habitantes, la tasa más alta para cáncer de vesícula que se ha registrado hasta ahora en Chile.¹ Representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, sobrepasando al cáncer de mama y cervicouterino. A esto se agrega que el diagnóstico es tardío, su pronóstico es malo y su tratamiento no está bien estandarizado.

Llama la atención que, siendo una enfermedad que afecta potencialmente a una población con factores de riesgo conocidos, como la presencia de coledocistitis, género femenino y la edad, exista un gran número de casos de diagnóstico tardío que reduce la opción terapéutica quirúrgica y ensombrece radicalmente el pronóstico.

El pronóstico de la enfermedad se relaciona directamente, como en otras localizaciones digestivas, con el grado de penetración en la pared del órgano.⁴⁻⁷ Sin embargo, pocos cánceres de tubo digestivo exhiben un cambio tan drástico en el pronóstico cuando el tumor ha traspasado la lámina propia. Así, la curación en un cáncer mucoso de vesícula biliar se logra con sólo la colecistectomía en cifras cercanas al 100% de los casos.^{8,9} comparado con un pronóstico de supervivencia global menor a 15% a 5 años cuando el cáncer ha traspasado la capa muscular.¹⁰ Se ha propuesto una variada gama de alternativas quirúrgicas resectivas, que van desde la colecistectomía ampliada con resección de lecho hepático mayor de 2 cm,^{7,11} hasta otras hepatectomías más radicales, con o sin resección en bloque de vía biliar^{13,14} y linfadenectomía asociada.

En los últimos 30 años, en este Hospital Clínico, Csendes en 1975 publica 46 casos de cáncer de la vesícula biliar con 6 meses de promedio de supervivencia y el 80% fallece antes de un año. En 1991 encuentra una prevalencia de cáncer de vesí-

cula en un 3,4% de mujeres sometidas a colecistectomía y un 1,3% en hombres, de un total de 10468 colecistectomías efectuadas en este centro.¹⁶ Hasta entonces las publicaciones sólo son informes retrospectivos sobre el mal pronóstico de esta enfermedad.

En el año 1991, Aretxabala^{11,13} publica los resultados del primer protocolo prospectivo de cirugía resectiva ampliada, en nuestro país. En todos los estudios nacionales que siguieron¹⁷⁻²² y en los internacionales,^{4-7,9,13,14-26} queda establecido que la cirugía es la herramienta más importante en el tratamiento del cáncer de vesícula. Por otra parte, los estudios se han focalizado sólo en los pacientes portadores de tumores con infiltración muscular, subserosa y algunos serosos, desechando a los cánceres etapa IV de la clasificación TNM,²⁷ es decir, con infiltración de hígado de más de 2 cm, como lesiones en las que no habría efecto terapéutico sobre la evolución natural de la enfermedad.

En 1995, nuestro grupo se planteó la necesidad de aplicar estos conceptos más agresivos de cirugía resectiva ampliada, con la intención de mejorar nuestros resultados en el enfrentamiento de la enfermedad. Iniciamos la aplicación de un protocolo prospectivo de cirugía resectiva en el cáncer de vesícula biliar para pacientes con enfermedad limitada a la vesícula o con extensión extravascular, susceptibles de ser sometidos a una resección en bloque.

El objetivo del presente estudio es reportar los resultados de la resección hepática de lecho o segmentectomía IVb y V parcial, asociada a linfadenectomía en pacientes portadores de cáncer vesicular con infiltración más allá de la mucosa y su influencia sobre la supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODO

En el Departamento de Cirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, egresaron un total de 176 pacientes con el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar en el período enero 1995 a diciembre de 2000. De ellos, 134 (76,1%) correspon-

den a sexo femenino y 42 (23,9%) a sexo masculino, con una relación mujer: hombre de 3,2:1 y edad promedio global de 60,4 años (rango 28 a 92). Los 176 casos corresponden al 2,3% del total de intervenciones quirúrgicas sobre la vesícula biliar en el mismo período de tiempo.

El estudio preoperatorio se hizo en base a exámenes hematológicos y bioquímicos generales, de orina y electrocardiograma.

El diagnóstico preoperatorio se planteó cuando la ecotomografía abdominal mostró las siguientes imágenes sospechosas en vesícula biliar o extravésicular: engrosamiento parietal localizado o difuso, vesícula con paredes fibrocalcificadas, imagen tisular intraluminal mayor de 10 mm, invasión de órganos vecinos, adenopatías visibles en pedículo hepático o tronco celíaco y/o ascitis.

Se les practicó una tomografía axial computada de abdomen y radiografía de tórax a todos los pacientes con imágenes sospechosas a la ecotomografía y a los pacientes cuyo diagnóstico se hizo en el estudio histopatológico postoperatorio después de colecistectomía. No se estudió marcadores tumorales serológicos de rutina.

Los 169 pacientes sometidos a intervención quirúrgica tuvieron confirmación histopatológica para cáncer de vesícula biliar y sólo uno de los 7 pacientes no intervenidos se confirmó por biopsia percutánea.

Basados en este estudio preoperatorio se seleccionó a los pacientes según los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

a) Pacientes con diagnóstico preoperatorio de cáncer de vesícula biliar, con compromiso tumoral limitado a la vesícula o con infiltración de hígado, vía biliar o colon susceptible de ser incluidos en una resección en bloque.

b) Pacientes con diagnóstico intraoperatorio al momento de la colecistectomía con biopsia contemporánea positiva para cáncer.

c) Todos los pacientes diagnosticados después de la colecistectomía como hallazgo al estudio histopatológico de la vesícula biliar, con infiltración tumoral más allá de la mucosa.

Criterios de exclusión:

a) Presencia de metástasis a distancia demostradas en el estudio preoperatorio.

b) Hallazgo intraoperatorio de diseminación peritoneal, metástasis hepáticas y/o ascitis.

c) Comorbilidad asociada considerada de alto riesgo quirúrgico (ASA \geq III).

d) Pacientes postrados, no autovalentes o con demencia senil.

f) Portadores de cáncer limitado a la mucosa.

Aplicando estos criterios, se excluyó 50 (28,4%) pacientes de la población portadora de cáncer de vesícula en este período: 39 (22,8%) por hallazgo intraoperatorio de metástasis hepáticas y/o peritoneales, 2 (1,1%) por ser considerados de alto riesgo quirúrgico, 5 (2,8%) por demostración preoperatoria de metástasis a distancia y 9 (5,1%) pacientes portadores de cáncer limitado a la mucosa.

Pacientes

Se consideró candidatos a protocolo de cirugía resectiva ampliada a 104 pacientes, de los cuales 42 fueron explorados con intención resectiva. De éstos, 40 lograron ser resecados y en 2 pacientes se encontró diseminación peritoneal al momento de la reintervención, efectuada en promedio a los 54 días. Rehusaron la reintervención o se perdieron de control en nuestra institución, 61 pacientes candidatos a resección. De los 61 pacientes fuera de protocolo existe seguimiento en 48 pacientes (de éstos, 73% están fallecidos) y 13 pacientes están perdidos de control. De esta forma se determina un seguimiento global de 92,6% de toda esta población.

Técnica quirúrgica

Exploración: Los pacientes con sospecha diagnóstica preoperatoria (n= 63) se sometieron a exploración vía laparoscópica (32%), o a través de una laparotomía subcostal derecha (68%), si existía alguna contraindicación para la anterior. La exploración quirúrgica se dirigió a evaluar vesícula biliar, hígado, colon transverso, epiplón mayor, peritoneo en toda su superficie, linfonodos del pedículo hepático y retroduodenopancreático mediante amplia maniobra de Kocher. Los pacientes reintervenidos fueron abordados mediante laparotomía subcostal derecha.

Operación: Tanto los pacientes reintervenidos por hallazgo histopatológico postoperatorio como los con tumor macroscópico resecable diagnosticado en el preoperatorio, se sometieron a resección de lecho hepático de 2 cm de espesor o hepatectomía segmentaria parcial de segmentos IVb y V o de mayor magnitud, de tal forma de incluir la infiltración tumoral dentro de los márgenes de resección. Se efectuó biopsia contemporánea de borde de resección. En caso de positividad, se amplió resección en bloque a otras estructuras infiltradas como vía biliar, colon, duodeno o epiplón mayor.

Se asoció linfadenectomía del ligamento hepatoduodenal (N1), retropancreáticos, periduodenales, portales, arteria hepática común y tronco celíaco (N1) a todos los casos.

Estudio histopatológico

Todas las muestras fueron analizadas en el Departamento de Anatomía Patológica de nuestro Hospital, en base a tres cortes de la vesícula biliar, en bacinete, cuerpo y fondo. En caso de encontrar algún grado de displasia se procedió a mapearla completamente. En los casos de duda de límite de infiltración tumoral, las placas fueron revisadas por un mismo patólogo.

Etapificación

Para la etapificación tumoral se utilizó la clasificación TNM de la AJCC²⁷ de 1997 (Tabla 1).

Seguimiento

Para el análisis estadístico de resultados se consideró la sobrevida total posterior al diagnóstico de cáncer de vesícula biliar, hasta el fallecimiento certificado por la Sección Archivo General del Servicio de Registro Civil e Identificación o hasta la pérdida de controles en nuestro Departamento de Cirugía.

Análisis estadístico

Se confeccionó curvas de sobrevida por medio del método de Kaplan-Meier y comparación de éstas mediante prueba de Mantel-Haenszel. Se estableció $p < 0,05$ como nivel de significación estadística.

RESULTADOS

Diagnóstico

En la Tabla 2 se muestra el momento en que se realizó el diagnóstico, en relación con la opera-

Tabla 1
CLASIFICACIÓN TNM (AJCC, 1997)

<i>Cáncer de vesícula biliar</i>	
T: tumor primario	N: linfonodos
Tis: carcinoma <i>in situ</i>	N ₀ : Linfonodos (-) para tumor
T _{1a} : invade la mucosa	N ₁ : infiltración (+) en linfonodos
T _{1b} : invade la muscular	cístico, pericoledocianos o
T ₂ : invade tejido	hiliares
conectivo perimuscular	N2: infiltración (+) en linfonodos
T ₃ : invade la serosa o	periduodenales, periportales,
hígado < 2 cm	tronco celíaco
T ₄ : invade hígado > 2 cm	
y/o dos o más órganos	
M: Metástasis	
M ₀ : sin metástasis a distancia	
M ₁ : con metástasis a distancia	

Tabla 2

OPORTUNIDAD DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR CON RELACIÓN A LA PRIMERA OPERACIÓN (n= 176)

<i>Diagnóstico</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Preoperatorio	74	42
Intraoperatorio	51	29
Postoperatorio	51	29

ción, para todos los pacientes egresados con el diagnóstico de cáncer vesicular intervenidos quirúrgicamente en este período.

En la Tabla 3 se muestra la distribución de los 42 pacientes intervenidos con intención quirúrgica resectiva ampliada, en relación con infiltración parietal y momento del diagnóstico. Destacan los pacientes con infiltración serosa y extraserosa (67%) como el grupo más numeroso y sólo un tercio corresponde a pacientes con infiltración localizada a la vesícula. En cuanto al momento de efectuar el diagnóstico (Tabla 4) éste se planteó intraoperatorio sólo en 2 pacientes de la serie. Prácticamente un 80% de los tumores musculares, subserosos y serosos fueron diagnosticados sólo después del estudio hecho por el patólogo. Hay un paciente con infiltración muscular de la vesícula que se diagnosticó en el preoperatorio y correspondió a un gran tumor de fondo vesicular, coexistente a una fístula colecistocolónica permeable. Todos los pacientes con infiltración hepática mayor de 2 cm fueron diagnosticados en el preoperatorio.

Tratamiento quirúrgico

En la Tabla 5 se muestra el tipo de cirugía que se realizó. Los pacientes cuyo diagnóstico fue realizado en el pre o intraoperatorio, fueron sometidos en el mismo tiempo quirúrgico a colecistectomía,

Tabla 3
DISTRIBUCIÓN SEGÚN PENETRACIÓN EN PARED VESICULAR (T) (n= 42)

<i>Pacientes resecados en 1er tiempo o reintervenidos con intención resectiva</i>		
<i>Penetración</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Muscular	6	14,4
Subseroso	8	19,0
Seroso	14	33,3
Extraseroso	14	33,3
Total	42	100

Tabla 4

DISTRIBUCIÓN SEGÚN MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO PARA LOS DIFERENTES GRADOS DE PENETRACIÓN PARIETAL EN PACIENTES EN QUE SE REALIZÓ CIRUGÍA RADICAL (n= 42)

Penetración	n	Preope- ratorio	Intraope- ratorio	Postope- ratorio
Muscular	6	1	—	5
Subseroso	8	1	1	6
Seroso	14	2	1	11
Extraseroso	14	14	—	—
Total	42	18 (45,2%)	2 (4,8%)	22 (52,4%)

resección de lecho hepático y linfadenectomía en 6 casos; al mismo procedimiento más resección de vía biliar en otros 9 casos. Hepatectomía segmentaria parcial de segmentos IVb y V más linfadenectomía se realizó en 5 pacientes y en dos de ellos se agregó una colectomía parcial de colon transverso. En un paciente se practicó una duodenopancreatectomía cefálica y en otro caso se agregó a la hepatectomía segmentaria, la resección del segmento VI. Los 18 pacientes del grupo de reintervenidos fueron sometidos a resección hepática de lecho y en uno de ellos se agregó una resección de vía biliar (Tabla 6). Todos ellos fueron colecistectomizados en su primera intervención.

Se resecó un promedio de 9,9 linfonodos por paciente (rango 2-23).

Todos los pacientes presentaron colelitiasis asociada.

La Tabla 7 muestra la morbilidad de la serie de pacientes sometidos a resección ampliada. Hubo un 10% de morbilidad global, consistente en un caso de necrosis de vértice de herida operatoria, un hematoma de herida operatoria y dos colecciones subhepáticas. Una de ellas debió ser reintervenida quirúrgicamente a los 15 días encontrándose un bilioma infectado.

No tuvimos mortalidad en esta serie.

Hallazgos histopatológicos

La Tabla 8 esquematiza los hallazgos relevantes en cuanto a presencia de infiltración tumoral para cáncer en el estudio histopatológico diferido, de hígado y linfonodos resecados. Todos los pacientes del grupo muscular y subseroso tenían hígado resecado sin evidencias de tumor, pero sí hubo infiltración linfonodal en 2 de 6 casos (correspondió a infiltración de N1) en el grupo muscular y en poco más del 40% de los cánceres subserosos. El cáncer con infiltración serosa muestra un 46% de

Tabla 5

TIPO DE RESECCIÓN EFECTUADA EN PRIMERA OPERACIÓN* (n= 22)

Tipo de resección	n	%
Lecho/linfad.	6	27,4
Lecho/linfad./vía biliar	9	41
Hepatectomía segm. IVb-V/linfad.	3	13,6
Hepatectomía segm. IVb-V/linfad./colon transverso	2	9
Duodenopancreatectomía/lecho/linfad	1	4,5
Hepatectomía segm. IVb-VI/linfad.	1	4,5

*A todos los pacientes se les practicó colecistectomía como parte de la primera operación.

Tabla 6

TIPO DE RESECCIÓN EFECTUADA EN LA REINTERVENCIÓN* (n= 18)

Resección	n	%
Lecho/linfadenectomía	17	94,4
Lecho/linfad./vía biliar	1	5,6

*Todos los pacientes eran colecistectomizados previos.

Tabla 7

MORBILIDAD DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA RADICAL (n= 40)

Morbilidad	n	%
Necrosis de herida operatoria	1	2,5
Hematoma herida operatoria	1	2,5
Colección subhepática	2	5,0
Total	4	10,0

Tabla 8

HALLAZGO HISTOPATOLÓGICOS EN HÍGADO Y LINFONODOS SEGÚN GRADO DE INFILTRACIÓN EN PACIENTES RESECADOS (n= 40)

Penetración	Hígado				Linfonodos	
	Negativo n	Positivo n	Positivo n (%)	Negativo n	Positivo n (%)	
Muscular	6	6	—	4	2 (33)	
Subseroso	7	7	—	4	3 (43)	
Seroso	13	7	6 (46)	3	10 (77)	
Extraseroso	14	—	14 (100)	1	13 (93)	
Total	40					

Tabla 8
TIEMPO DE SOBREVIDA EN PACIENTES RESECADOS, SEGÚN GRADO DE INFILTRACIÓN EN LA VESÍCULA (n= 40)

Penetración	n	Mediana (meses)	Rango (meses)	Sobrevida a 5 años
Muscular	6	32	6-74	100%
Subserosa	7	24	7-43	33%
Serosa	13	21	7-73	13%
Extraseroso	14	17	4-43	0%

positividad tumoral en hígado resecado y un 77% de linfonodos positivos.

Los cánceres T4 o extraserosos por definición comprenden hígado positivo. Sin embargo, se encontró un caso con linfonodos negativos para cáncer.

Sobrevida

La Tabla 9 muestra los valores de mediana y porcentajes de supervida a 5 años para pacientes con distintos grados de infiltración en la vesícula sometidos a resección ampliada más linfadenectomía, en este período. El grupo de pacientes con infiltración muscular presenta una mediana de seguimiento de 32 meses, sin fallecidos hasta este momento, con un rango de 6 a 74 meses. El grupo de pacientes subserosos tiene una mediana de 24 meses y una supervida actuarial de 33% a 5 años. Los pacientes con infiltración serosa presentan una mediana de 21 meses de seguimiento. El grupo de pacientes con tumor T4 presenta una mediana de 17 meses, sin embargo, no hay pacientes vivos a los 5 años con este grado de infiltración.

Los pacientes en los que se resecó la vía biliar tuvieron un promedio de supervida de 18 meses (rango 10-31 meses).

La Figura 1 muestra la supervida actuarial para pacientes con infiltración muscular sometidos a cirugía radical en comparación con los sometidos a colecistectomía. Los pacientes con resección ampliada están todos vivos, con una mediana de seguimiento de 32 meses (rango 6-74) y en el grupo no resecado hay dos fallecidos, un paciente fallece a los 5 meses por un infarto al miocardio y otro a los 19 meses por su cáncer vesicular, lo que determina una supervida actuarial para este grupo de 67% a 5 años, sin diferencia estadísticamente significativa y con un seguimiento para el 100% de los casos.

La Figura 2 muestra la supervida del grupo de pacientes con tumores subserosos, comparando los sometidos a colecistectomía sola *versus* el grupo sometido a cirugía ampliada en el mismo período.

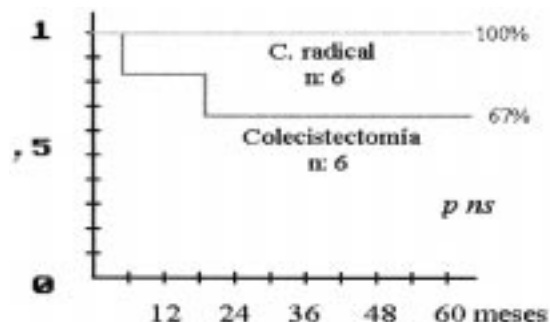


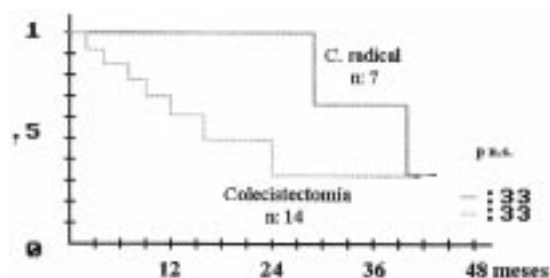
Figura 1. Supervida de pacientes con infiltración muscular según tipo de operación.

Ambos grupos presentan un comportamiento distinto durante los primeros dos años. Prácticamente no hay pérdida de enfermos durante los dos primeros años en el grupo resecado, en cambio en el grupo sólo colecistectomizado hay una supervida de 33%. Sin embargo, a los 40 meses las curvas se igualan, lo que determina una diferencia estadísticamente no significativa.

Los pacientes con infiltración subserosa de cara visceral y los de lecho hepático tuvieron un comportamiento muy similar.

La Figura 3 muestra la supervida actuarial comparando los pacientes sometidos a cirugía radical con los sometidos sólo a colecistectomía en el grupo con infiltración serosa. Los pacientes resecados tuvieron mejor supervida, hay un 85% de pacientes vivos a los 12 meses en comparación con sólo un 40% del grupo colecistectomizado. Diferencia que se acorta a los 5 años, en que presentan supervidas de 12 y 5% respectivamente.

La Figura 4 muestra la curva de supervida para pacientes portadores de tumores T4 sometidos a resección en que hay un 70% de pacientes vivos al



Colecistectomía: Pacientes sometidos sólo a colecistectomía.
Cirugía radical: Pacientes sometidos a resección de lecho hepático más linfadenectomía.

Figura 2. Supervida de pacientes con infiltración subserosa sometidos a colecistectomía *versus* pacientes sometidos a cirugía radical.

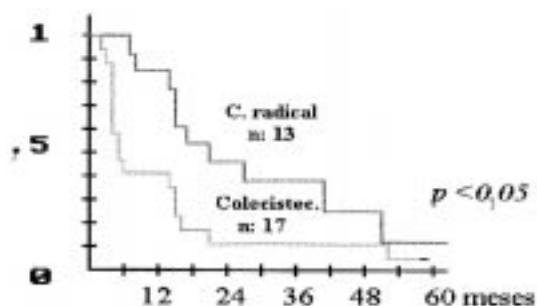


Figura 3. Sobrevida de pacientes con infiltración serosa según tipo de cirugía.

cabo de un año y el 45% a los 30 meses. La sobrevida más larga observada es de 43 meses en este grupo.

La Figura 5, muestra la sobrevida general según diferentes grados de infiltración. La diferencia observada entre las 4 curvas no es significativa. En la Figura 6 se muestra la sobrevida según compromiso linfonodal para todos los pacientes sometidos a hepatectomía y linfadeneotomía, diferencia que es estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

El cáncer de vesícula biliar es una enfermedad frecuente en Chile asociada a mal pronóstico. La prevalencia encontrada en esta serie (2,3%) fue más baja que la reportada previamente (3,4%) en este mismo centro,¹⁶ lo que podría obedecer más bien a cambios poblacionales locales del grupo usuario de este hospital, que a variaciones nacionales.

Existe aún alrededor de un 42% de pacientes en que el diagnóstico se plantea antes de la cirugía, básicamente por presentar tumor visible a la ecotomografía, en el estudio de pacientes con síntomas biliares. La gran mayoría de estos pacientes

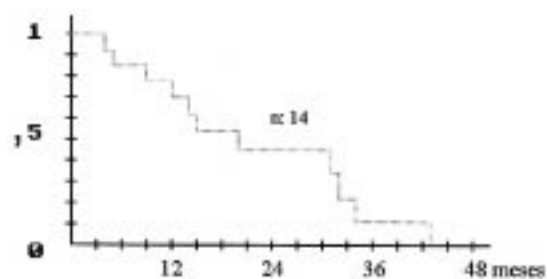
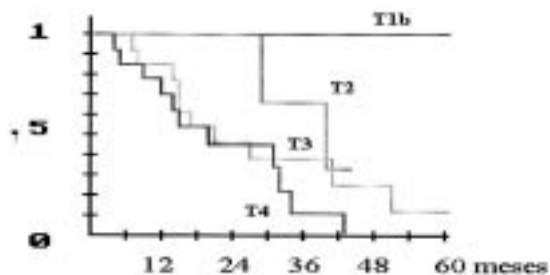


Figura 4. Sobrevida de pacientes con cáncer que infiltra hígado en más de 2 cm (T4).

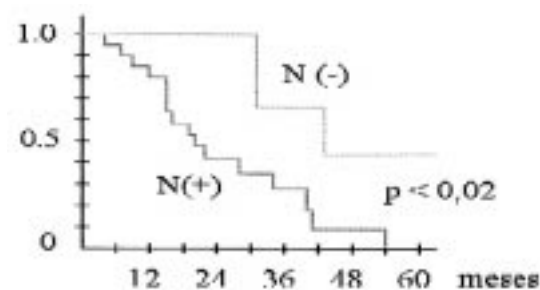


T1b (n:6): Tumor penetra la muscular.
T2(n:7): Tumor penetra la subserosa.
T3 (n: 13) Tumor penetra la serosa.
T4 (n:14): Tumor infiltra hígado > a 2 cm.

Figura 5. Sobrevida de pacientes resecados, según T.

presentan formas avanzadas del tumor que se relaciona directamente con el mal pronóstico.

La sobrevida de pacientes con infiltración muscular y subserosa sometidos a cirugía potencialmente curativa (hígado y linfonodos resecados sin evidencias de tumor) *versus* los sometidos a cirugía no curativa, no resulta diferente, a pesar de lo reportado en la literatura nacional,^{19,20} probablemente por el pequeño tamaño muestral de nuestra casuística. Para el grupo de pacientes con tumores subserosos hay una mejor sobrevida en pacientes resecados, durante los primeros dos años posteriores a la cirugía, sin embargo, a los tres años y medio las curvas se igualan. Obtuvimos una sobrevida global de 33% para el grupo de pacientes con tumores subserosos. De Aretxabala ha reportado resultados similares en este grupo.¹⁷⁻¹⁹ Los pobres resultados en el grupo de pacientes con tumores potencialmente curativos quizás se deban a lo pequeño del tamaño muestral, de pacientes sometidos a cirugía ampliada.



N (+): 29 pacientes con compromiso linfonodal positivo.
N (-): 11 pacientes con compromiso linfonodal negativo.

Figura 6. Sobrevida según compromiso linfonodal en pacientes sometidos a cirugía radical (n = 40).

En el grupo de pacientes con infiltración serosa los resultados no son alentadores, aunque la supervivencia de los pacientes sometidos a cirugía radical fue mejor que los sólo colecistectomizados. Si se comparan ambas curvas resulta una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), sin embargo, se debe tener en cuenta que quizás los pacientes no resecados lo fueron por presentar infiltración extravascular en el intraoperatorio, que pudiera representar un grupo de enfermedad más avanzada que el grupo resecado.

Aunque controvertido, existe el concepto que los pacientes portadores de tumores T4, sería un grupo en el cual el pronóstico es muy pobre, pese al tratamiento y que la morbilidad de la resección hepática no justifica algún intento resectivo. Existe un subgrupo que sometido a hepatectomía segmentaria logra supervivencia de un 60% a 32 meses. En general, se trata de tumores que presentan sólo infiltración a nivel de fondo vesicular. No logramos supervivencia mayor a 43 meses, aunque hay reportes de un 33% a 5 años para ciertos pacientes T4.⁴

Claramente los pacientes con compromiso tumoral linfático tienen peor supervivencia. Prácticamente no hay supervivencia mayor de cuatro años y medio en este grupo.

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente en un solo tiempo, con intención resectiva ampliada, fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos más agresivos que los operados en un segundo tiempo postcolecistectomía por coledocistitis. Sin embargo, independientemente de la magnitud de la resección, el pronóstico está ligado al grado de infiltración parietal y al compromiso linfonodal.

Existen protocolos en curso en nuestro país que combinan cirugía simple (sólo colecistectomía),^{28,29} o extendida²¹ asociada a quimio y/o radioterapia adyuvante que, aunque con casuísticas también pequeñas, tendrían resultados más alentadores que con cirugía sola.

Los resultados de este protocolo prospectivo nos han evidenciado algunos hechos relevantes. El primero es que ésta es una cirugía relativamente segura, considerando la aceptable baja morbilidad y la nula mortalidad de la serie. En segundo término, la demostración que un subgrupo de estos pacientes (infiltración muscular) logran excelente supervivencia y podrían potencialmente lograr curación exclusivamente con la resección quirúrgica ampliada, aunque falta aún tiempo de observación. En tercer lugar, esta cirugía parece cambiar la curva de supervivencia en pacientes con tumores subserosos y serosos, observando mayor número de pacientes vivos en los dos primeros años de la cirugía comparados con pacientes sometidos a colecistectomía

sola, aun cuando el pronóstico final no es modificada por la cirugía.

Esta experiencia inicial permitirá establecer protocolos más precisos y la incorporación de terapias adyuvantes en casos seleccionados de cáncer vesicular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mortalidad por causa específica. Departamento estadísticas e información de salud. Ministerio de Salud, Chile 2001.
2. Chianale J, Valdivia G, Del Pino G, Nervi F: Mortalidad por cáncer vesicular en Chile, su relación con las tasas de colecistectomía. Análisis de la última década. *Rev Méd Chile* 1990; 18: 1284-8.
3. Serra I, Maturana M, Medina E, Sharp A: Changing trends of gallbladder cancer in Chile. A high risk area. *Int Cancer* 1990; 45: 376-7.
4. Bartlett DL, Fong Y, Fortner FG, Brennan MF, Blumgart LH: Long term results after resection for gallbladder cancer. *Ann Surg* 1996; 224: 639-46.
5. Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosai I *et al*: Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996; 120: 816-21.
6. Ouchi K, Suzuki M, Yominaga T, Saijo S, Matsuno S: Survival after surgery of cancer of the gallbladder. *Br J Surg* 1994; 81: 1655-7.
7. 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: 557-669.
8. De Aretxabala X, Roa I, Burgos *et al*: Curative resection in potentially resectable tumours of the gallbladder. *Eur J Surg* 1997; 163: 1-8.
9. Todoroki T, Kawamoto T, Takahashi H *et al*: Treatment of gallbladder cancer by radical resection. *Br J Surg* 1999; 86: 622-7.
10. Piehler JM, Crichlow RW: Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 929.
11. De Aretxabala X, Burgos L, Roa I *et al*: Cáncer vesicular. Manejo de estadios potencialmente curativos. *Rev Chil Cir* 1991; 43: 199-203.
12. De Aretxabala X, Burgos L, Roa I *et al*: Gallbladder cancer in Chile: a report on 54 potentially resectable tumors. *Cancer* 1992; 69: 60-5.
13. Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S *et al*: Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 478-81.
14. Okamoto A, Tsuruta K, Ishiwata *et al*: Treatment of T3 and T4 carcinomas of the gallbladder. *Int Surg* 1996; 81: 130-5.
15. Csendes A, Medina E, Rodríguez P, Cardemil G: Supervivencia de pacientes con cáncer del páncreas y cáncer de la vesícula y de la vía biliar extrahepática. *Rev Méd Chile* 1975; 103: 541-4.
16. Csendes A, Becerra M, Smok G *et al*: Prevalencia del cáncer de la vesícula biliar en colecistectomías. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 887-90.

17. De Aretxabala X, Roa I, Burgos L *et al*: Cáncer de la vesícula biliar en pacientes menores de 40 años. Rev Chil Cir 1993; 45: 316-9.
18. De Aretxabala X, Burgos L, Roa I *et al*: Cáncer de la vesícula biliar. Evaluación prospectiva de 100 casos potencialmente curativos. Rev Chil Cir 1994; 46: 497-501.
19. Garrido L, De Aretxabala X, Roa I, Burgos L: Análisis de factores pronósticos en el cáncer de la vesícula biliar con infiltración de la subserosa. Rev Chil Cir 1996; 48: 483-89.
20. De Aretxabala X, Roa I, Burgos L *et al*: Curative resection in potentially resectable tumours of the gallbladder. Eur J Surg 1997; 163: 1-8.
21. Trujillo C, Espíndola L, D'Oddo C, Harbst H, Ferrada C: Resultados preliminares de un protocolo de cirugía radical en cáncer de vesícula biliar. Rev Chil Cir 1997; 49: 497-506.
22. Burmeister R, García R, Benavides C: Manejo del cáncer vesicular en el Hospital Clínico San Borja Arriarán. Rev Chil Cir 1998; 50: 486-92.
23. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S *et al*: Radical operations for carcinoma of the gallbladder: Present status in Japan. World J Surg 1991; 15: 337-43.
24. Chao T, Greager JA: Primary carcinoma of the gallbladder. J Surg Oncol 1991; 46: 215-21.
25. Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A, Ajiki T, Saitoh Y: Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder. World J Surg 1995; 19: 758-63.
26. Chijiwa K, Tanaka M: Carcinoma of the gallbladder: An appraisal of surgical resection. Surgery 1994; 115: 751-6.
27. Gallbladder Cancer. In: American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia: Pa Lippincott-Raven Publis 1997; 103-8.
28. Shimada H, Endo I, Togo S *et al*: The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. Cancer 1997; 79: 892-9.
29. Lynch O, Fernández M, Madariaga *et al*: Cáncer avanzado de la vesícula biliar. Tratamiento combinado con cirugía y radioterapia: Estudio prospectivo sobre 34 casos. Rev Chil Cir 1998; 50: 404-10.

INFORME

En primer término quisiera agradecer al Directorio de nuestra sociedad el haberme designado para informar el trabajo de ingreso del Dr. Fernando Maluenda G. titulado "Cáncer de la vesícula biliar. Resultados de la cirugía resectiva",

El trabajo presentado por el Dr. Maluenda toca un tema de alto interés pues sobre éste no existe una verdad científicamente definida respecto de etiología, patogenia y tratamiento. Conocemos los factores de riesgo relacionados y, sin embargo, no contamos con medidas preventivas aceptadas ni de detección precoz. La única manera de prevenir el desarrollo de un cáncer de la vesícula biliar es la colecistectomía cuando existe coledolitiasis. Como ha sido expuesto en nuestra revista, en el país se realizan 45.000 colecistectomías/año y existen aproximadamente 2 millones de pacientes portadores de coledolitiasis. Una simple división nos dice que, tal como están las cosas, nos demoraríamos más de 40 años en resolver el problema actual. Es por ello que esta patología seguirá aumentando si no crece la tasa de colecistectomías anuales

Desde 1995 la hipótesis de trabajo presentada en este estudio fue que el uso de cirugía resectiva ampliada (entendida como colecistectomía + resección hepática + linfadenectomía + resección de órganos con compromiso por contigüidad) mejoraría los resultados de sobrevida en esta enfermedad. Y para comprobar o descartar esta hipótesis se diseñó un protocolo quirúrgico prospectivo de resección completa en pacientes portadores de un cáncer limitado a la vesícula. Se establecieron criterios de

inclusión y exclusión claros. Luego de seleccionados los pacientes (n= 104) sólo 40 pudieron recibir el tratamiento propuesto. Este grupo constituyen la fuente de resultados presentados en el trabajo.

Si bien, mediante este estudio no fue posible confirmar o descartar la hipótesis inicialmente planteada, podemos recoger una serie de conceptos relevantes para nuestros quehacer. A saber:

1. El esfuerzo de lograr una resección completa del tumor (RO) sólo se justifica cuando existe enfermedad localizada

El autor detalla la importancia de una adecuada etapificación por imágenes preoperatorias, eventual laparoscopia y una adecuada exploración abdominal intraoperatoria para la detección de carcinomatosis peritoneal y/o metástasis hepáticas. Pensamos que para una adecuada etapificación linfonodal se debiera incluir siempre la disección de los ganglios inter-cavo-aórticos (ICA) y su análisis intraoperatorio para descartar enfermedad nodal considerada M1 y, con ello, certificar que el procedimiento no tendrá intención curativa. También es importante mencionar que la extensión de la disección linfonodal debe ser evaluada por el número de ganglios finalmente reportados por el patólogo. Consideramos una muestra nodal adecuada cuando contiene 10 o más ganglios estudiados. Desconocemos el real valor de la citología peritoneal como predictor de recurrencia intraabdominal y sobrevida.

2. Extensión de la resección local

Luego de descartar M1, es decir, enfermedad hepática no resecable, compromiso peritoneal o ganglios ICA, el esfuerzo de resección local realizado fue tan extenso como lo considerado necesario por el cirujano para lograr una resección completa macroscópica del tumor (RO). En este sentido, se debe considerar cuidadosamente el beneficio esperado *versus* el riesgo de mortalidad perioperatoria. Es destacable que en esta serie no hubo muertes y ello se debe, probablemente, a que el grupo de trabajo involucrado en el estudio tiene vasta experiencia en cirugía abdominal mayor. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la cirugía radical hepatobiliar puede tener mortalidad. El rol de resecciones multiviscerales o procedimientos mayores asociados (ej. pancreatoduodenectomía) es discutible en cuanto al beneficio en sobrevida, especialmente, en pacientes con tumores que alcanzan o sobrepasan la serosa y tienen metástasis ganglionares regionales pues, en ellos, la sobrevida alejada luego de resección completa es sólo anecdótica.

El compromiso de la vía biliar se etapifica como T3. La resección de la vía biliar comprometida por contigüidad o extensión canicular es un procedimiento asociado a escasa morbilidad y, cuando no se asocia a curación, palia eficientemente uno de los síntomas más frecuentes relacionados con la progresión local de la enfermedad, esto es, la ictericia. Es inaceptable en este esfuerzo local terminar un procedimiento con un borde comprometido por tumor en el muñón cístico; en las relaparotomías el muñón cístico debe ser estudiado con biopsia contemporánea para evitar tal situación.

3. La presencia de metástasis linfonodales es un factor pronóstico

El Dr. Maluenda nos muestra claramente cómo la sobrevida de los pacientes con metástasis ganglionares es significativamente peor que la de los pacientes sin metástasis ganglionares. Sabemos que este patrón de pronóstico se repite en la mayoría de las neoplasias digestivas y su valor relativo frente al compromiso T es de mayor poder pronóstico. Es por ello que una adecuada etapificación linfonodal es de extrema importancia y esto involucra tanto sitios anatómicos (ICA), como número total de ganglios estudiados para asegurar una muestra ganglionar representativa.

4. Resultados de sobrevida

Pensamos que es delicada la comparación de las sobrevidas entre pacientes sometidos a resección ampliada y aquéllos que sólo recibieron colecistectomía. Los hallazgos de este estudio confirman el rol etapificador de la cirugía. Aceptar o descartar diferencias de sobrevida en base a esa comparación en estudios no aleatorios carece de valor metodológico, y por lo tanto pronóstico, pues nunca sabremos si la diferencia, o no diferencia, se debe al tratamiento recibido o a la extensión real de la enfermedad.

Es claro en los resultados que la sobrevida de los pacientes estudiados decae a medida que progresa la penetración en la pared y aparece compromiso tumoral ganglionar. Si la resección completa del tumor (RO) planteada en el estudio mejora la sobrevida de los pacientes es una verdad difícil de demostrar. Sabemos que existe curación de pacientes con compromiso T mayor que mucoso y/o con metástasis ganglionares cuando son tratados con cirugía resectiva completa. Sin embargo, no sabemos cuáles pacientes vivirán y cuáles morirán dada una etapa TNM definida. En otras palabras, conocemos el valor pronóstico entregado por la cirugía completa en enfermedad localizada pero desconocemos su potencial predictivo. Es por esto que el rol de la etapificación quirúrgica parece fundamental para poder realizar estudios de efectividad de tratamientos adyuvantes y poder conocer, sobre una base de comparación clara, el real aporte de terapias adyuvantes tanto locales como sistémicas.

Desde un punto de vista más general, en este estudio existen fortalezas dignas de destacar. La decisión de un grupo quirúrgico de enfrentar una patología mediante reglas bien definidas (protocolo), el interés por investigar qué ventajas y problemas tiene el enfrentamiento escogido, desarrollar un espíritu de autocrítica para poder mejorar y el compartir el resultado de ese esfuerzo con la comunidad quirúrgica nacional son un ejemplo para el resto de nosotros. Si este espíritu científico pudiera ser masificado entre los cirujanos chilenos podríamos entregar respuestas válidas a la comunidad mundial en esta patología en particular. El Dr. Maluenda ha realizado un gran esfuerzo y excelente trabajo que, sin duda, contribuye al desarrollo de la cirugía en nuestro medio. Por lo anterior, Sr. Presidente, y con mucho agrado, me felicito de poder informar muy favorablemente su ingreso como Miembro Titular a nuestra Sociedad de Cirujanos de Chile.

Dr. ENRIQUE WAUGH C.