

Análisis epidemiológico de cáncer de vesícula

Epidemiologic analysis of gallbladder cancer

Mauricio J. Linzey ¹, Marcelo E. López Avellaneda ², Germán A. Alanis ³, Marcelo E. Ferraro ⁴

Hospital Provincial
Centro de Salud Zenón
Santillán, Tucumán.
Argentina.

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés.
Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Mauricio J. Linzey
E-mail:
maulinzey@hotmail.
com

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de vesícula biliar se caracteriza por ser un tumor de mal pronóstico y diagnóstico tardío.

Objetivo: Describir variables epidemiológicas del cáncer de vesícula en nuestro centro y compararlos con la bibliografía internacional.

Material y métodos: En pacientes sometidos a colecistectomía entre el 1º de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015, se estudiaron las siguientes variables: sexo, edad, relación mujer/varón, causa de colecistectomía, clasificación en urgencias y programadas; en los casos de cáncer de vesícula: sexo, edad, histopatología, diferenciación celular, invasión (de pared vesicular, angiolinfática, del ganglio cístico, tejidos vecinos y del hígado), estadificación (clasificaciones de Nevin y de Unión Internacional Contra el Cáncer-UICC).

Resultados: Se diagnosticaron 92 neoplasias vesiculares (1,26% de todas las colecistectomías). El promedio de edad para cáncer de vesícula fue 57,9 años (rango 22-88); sexo femenino 64 (69,5%, con relación mujer/varón 2:1. La histopatología mostró 86 (93,4%) adenocarcinomas, 4 (4,4%) carcinomas escamosos y 2 (2,2%) indiferenciados con elementos de origen mesenquimático y epitelial de vesícula. Las lesiones asociadas fueron adenocarcinoma con metaplasia escamosa, 2 casos; mucosecretante, 2 casos; papilar, 1 caso; metaplasia intestinal y antral, 1 caso. En 60 (65,4%) casos fueron moderadamente diferenciados; bien diferenciados, 12 (13%); pobremente diferenciados, 11 (11,9%) e indiferenciados, 4 (4,3%). En 5 casos (5,4%), no se especificaba la diferenciación celular.

Conclusión: El cáncer de vesícula diagnosticado luego de una colecistectomía es más frecuente en mujeres, con tipo histológico adenocarcinoma, llamando la atención la cantidad de pacientes jóvenes diagnosticados.

■ **Palabras clave:** *cáncer, vesícula biliar, adenocarcinoma.*

ABSTRACT

Background: Gallbladder cancer is characterized by poor prognosis and late diagnosis.

Objective: The aim of our study is to describe the epidemiological variables of gallbladder cancer at our centre and to compare them with data from the worldwide literature.

Material and methods: Patients undergoing cholecystectomy between January 1, 2006, and December 31, 2015. The following variables were analyzed: sex, age, male to female ratio, reason for cholecystectomy, urgent or scheduled. In case of gallbladder cancer, sex, age, histopathology, cell differentiation, gallbladder layer invasion, lymphovascular, cystic lymph node, adjacent tissues and liver invasion; and cancer staging according to Nevin staging system and the Union for International Cancer Control (UICC).

Results: Ninety-two gallbladder neoplasms were found, representing 1.26% of all cholecystectomies. Mean age of patients with gallbladder cancer was 57.9 years (range, 22-88 years) of whom 69.5% (n=64) were women, with the same female to men ratio of 2:1 described for cholecystectomy. The histopathology of the 92 gallbladder cancers corresponded to adenocarcinoma, 93.4% (n= 86); squamous cell carcinoma, 4.4% (n= 4); and undifferentiated malignancy with elements of epithelial and mesenchymal origin, 2.2% (n= 2). There were two cases of adenocarcinoma with squamous metaplasia, two mucinous carcinomas, one papillary adenocarcinoma and one case of antral-type and intestinal metaplasia. Sixty tumors (65.4%) were moderately differentiated; 12 (13%) well differentiated; 11 (11.9%) poorly differentiated; and 4 (4.3%) were undifferentiated. In 5 cases (5.4%) the type of differentiation was not described.

Conclusion: In gallbladder cancer diagnosed after a cholecystectomy, it is more frequent in the female sex, with adenocarcinoma being the most common histological type. Interestingly, the number of young patients with gallbladder cancer is noteworthy.

■ **Keywords:** *cancer, gallbladder, adenocarcinoma.*

Recibido | Received
12-04-18
Aceptado | Accepted
23-10-18

ID ORCID: Mauricio J. Linzey, 0000-0002-1089-7523; Marcelo E. López Avellaneda, 0000-0002-2523-0289; Germán A. Alanis, 0000-0003-0498-7247; Marcelo E. Ferraro, 0000-0001-8193-5120.

Introducción

El cáncer de vesícula biliar se caracteriza por ser un tumor de mal pronóstico y diagnóstico tardío². Es relativamente infrecuente en los Estados Unidos, con una incidencia anual estimada de entre 1 y 2 pacientes cada 100000 habitantes y con una alta agresividad asociada con aproximadamente 2500 muertes anuales³⁻¹³. Por el contrario, presenta alta incidencia en países como India, Japón, México, Bolivia y Chile^{2,4,6}. En este último país, la tasa de mortalidad en ambos sexos es la más alta del mundo, llegando a constituir uno de los problemas más graves de Salud Pública¹².

Se han identificado factores de riesgo como la coledocistitis, presente en un 90% de los pacientes con cáncer vesicular; la vesícula de porcelana, los pólipos vesiculares y la portación de *Salmonella Tiph*y en la vesícula. Sin embargo, poco se ha logrado avanzar en la prevención y detección temprana de esta neoplasia^{8,14}.

El diagnóstico se sospecha en la minoría de los casos durante la colecistectomía indicada por litiasis o coledocistitis y, en la mayoría de los casos, se establece tras el examen histopatológico de la vesícula. Aproximadamente, un 35% de los cánceres diagnosticados en piezas operatorias no son detectables macroscópicamente y su diferenciación con las distintas formas de expresión de las coledocistitis crónicas es de gran dificultad. En la mayor parte de los casos se trata de un adenocarcinoma, que se caracteriza por una muy alta letalidad, diagnóstico tardío y una baja eficacia de la quimioterapia y de la radioterapia⁹.

A pesar de ser la primera causa de muerte por cáncer, en mujeres, en Chile y con tasas en aumento sostenido, exhibe, como pocas patologías, notoria controversia en sus aspectos quirúrgicos y resulta difícil plantear conductas de consenso o basadas en estudios metodológicamente correctos y con resultados válidos. En esta controversia intervienen factores como:

- Existe una alta prevalencia de la enfermedad en países poco desarrollados, donde la investigación no está sistematizada, se tienen escasos recursos materiales y tecnológicos y, salvo esfuerzos de grupos particulares, no existe caudal de investigación que aporte un flujo continuo de información.
- La baja frecuencia de la enfermedad en países del hemisferio norte, donde sí existen los recursos, hace que se trate de sacar conclusiones sobre casuísticas retrospectivas, pequeñas, y en grupos multicéntricos con toda la variabilidad y pérdida de información que ello conlleva.
- No parece factible, desde el punto de vista ético, realizar estudios prospectivos aleatorizados para determinar el efecto de las distintas terapéuticas⁷.

Dado lo expuesto anteriormente, el objetivo de nuestro trabajo es conocer y describir variables epidemiológicas del cáncer de vesícula diagnosticado en colecistectomías en nuestro centro, compararlos con

datos de bibliografía mundial y poder corregir ítems relacionados a fin de mejorar en el futuro.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo. Los datos fueron obtenidos de las bases de datos de los servicios de Cirugía General, Anatomía Patológica y Oncología del Hospital Público Centro de Salud Zenón Santillán de San Miguel de Tucumán. Se recolectaron los datos de los pacientes sometidos a colecistectomía durante el período comprendido entre el 1º de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015 y se correlacionaron con los datos de los Servicios de Anatomía Patológica y Oncología. Se analizaron las siguientes variables: sexo y edad de los pacientes colecistectomizados, relación varón/mujer, causa de colecistectomía, clasificación de las colecistectomías en urgencias y programadas, casos positivos para cáncer de vesícula, sexo y edad de los pacientes con cáncer de vesícula; histopatología de los cánceres; diferenciación celular considerándose como subvariables: pobremente diferenciados, moderadamente diferenciados, bien diferenciados o indiferenciados; invasión de pared vesicular: mucosa, submucosa, muscular, serosa y tras mural; invasión angiolinfática e invasión del ganglio cístico; invasión de tejidos vecinos y del hígado.

Resultados

Durante el período comprendido entre el 1º de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015 se realizaron en el Hospital Centro de Salud 7260 colecistectomías. De estas, el 25,28% (1836) fueron realizadas en la guardia por urgencia; el resto fueron cirugías programadas. El 65,93% (4787) de los pacientes fueron de sexo femenino con una relación de 2:1 para dicho sexo, con una edad promedio de los pacientes de 40,18 años (14-92 años). Los diagnósticos con los que se realizaron las cirugías fueron los siguientes: 1) coledocistitis aguda: 47,87% (3476); 2) litiasis vesicular: 41,53 % (3015); 3) síndromes coledocianos, pancreatitis, colangitis: 9,61% (697); 4) tumor de vesícula, tumores de páncreas y/o hepatobiliar: 0,99% (72).

En nuestra serie encontramos un total de 92 neoplasias vesiculares, lo que representa un porcentaje del 1,26% de las colecistectomías realizadas en el hospital. El promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula fue de 57,9 años (22-88 años), y el 69,5% (64) de los pacientes fue de sexo femenino manteniendo la relación mujer/varón 2:1 antes descripta en relación con las colecistectomías.

Histopatológicamente, de los 92 casos de cáncer vesicular hallados, 86 (93,4%) fueron adenocarcinomas, 4 (4,4%) carcinomas escamosos y 2 (2,2%) casos de neoplasia maligna indiferenciada con elementos de

origen mesenquimático y epitelial de vesícula. En cuanto a las lesiones asociadas descritas, en dos casos, el adenocarcinoma presentó metaplasia escamosa, en otros dos fue mucosecretante y en un caso fue papilar y hubo un caso de metaplasia intestinal y antral.

Con respecto a la diferenciación celular, el mayor número de biopsias demostró que los tumores fueron moderadamente diferenciados siendo así en 60 casos (65,4%); siguieron en frecuencia los bien diferenciados con 12 casos (13%), los pobremente diferenciados con 11 casos (11,9%) y 4 (4,3%) casos de indiferenciados. En 5 casos (5,4%), el resultado de la biopsia no especificaba la diferenciación celular.

Como lesiones o patologías asociadas se hallaron cuatro casos de colesterosis, dos con colecistitis escleroatrófica, dos con colecistitis xantogranulomatosa, cinco casos con colecistitis crónica activa y dos de metaplasia intestinal asociada.

En lo que se refiere a la invasión de la pared vesicular vimos que, en la mayoría de los casos, la invasión era transmural con 42 casos (45,7%), luego hasta la serosa en 16 casos (17,4%), hasta la muscular en 12 ocasiones (13%) y un caso de carcinoma *in situ* (1,1%); en 21 estudios (22,8%) no se especificó la infiltración de la pared vesicular en el informe anatomopatológico.

El ganglio cístico fue identificado y negativo para invasión tumoral en 4 casos (4,3%); fue identificado y presentaba invasión tumoral en 8 casos (8,7%); en 18 casos (19,6%) se lo buscó y no se lo encontró en la pieza operatoria. En los casos restantes, 62 informes de biopsias (67,4%), no se hace referencia a él.

La invasión angiolinfática fue descrita como estudiada en 54 casos, de los cuales fue positiva para invasión tumoral en 53 casos (57,6%), pero no se hizo referencia a ella en los restantes 39 casos (42,4%).

De las piezas operatorias evaluadas se determinó invasión tumoral hacia el hígado en 15 casos (16,3%), invasión del tejido perivesicular en 12 ocasiones (13%), en 5 (5,4%) oportunidades había invasión de epiplón, un caso de invasión de pared abdominal y en otro caso se resecó un ganglio periarterial del pedículo hepático que fue positivo.

Sobre la base de lo expuesto anteriormente con respecto al análisis histopatológico de las piezas y a la falta de datos completos o detallados en algunos

de los informes es que se nos hace difícil realizar una adecuada y veraz estadificación tumoral de todos los casos.

Discusión

En nuestro país no existe una base de datos nacional, y los datos existentes corresponden a grupos o trabajos aislados, con autores entusiastas que intentan describir la realidad de la patología en sus lugares de trabajo.

En trabajos similares realizados en el norte argentino coincidimos respecto de la alta incidencia de esta patología neoplásica. Sería de interés poder realizar un registro único y describir datos en un trabajo multicéntrico futuro.

Este estudio nos permitió mejorar nuestra base de datos y el método de registro de pacientes e historias clínicas, y también protocolizar los estudios anatomopatológicos. Consideramos que debería existir una base de datos única a nivel regional, para lograr tener una casuística que permita un análisis más veraz de este problema y así poder decidir mejor los programas de salud para llevar a cabo en la región.

Conclusiones

En nuestra serie encontramos coincidencia con la bibliografía consultada en lo referente a la distribución por sexo del cáncer de vesícula, dada la prevalencia en el sexo femenino. Con respecto a la edad llama la atención la cantidad de pacientes jóvenes diagnosticados. Coincidimos en que el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma.

A pesar de encontrar una incidencia mucho más baja que la descrita en regiones vecinas como es el norte de Chile, consideramos nuestro hallazgo sumamente importante y elevado para nuestra región, teniendo en cuenta que existen otros hospitales del mismo nivel de complejidad que el nuestro, tanto en Tucumán como en el resto del NOA, y que en nuestra serie solo pudimos recolectar datos sobre pacientes colecistectomizados.

ENGLISH VERSION

Introduction

Gallbladder cancer is characterized by poor prognosis and late diagnosis². It is relatively rare in the United States, with an estimated annual incidence between 1 and 2 patients per 100,000 inhabitants, and is highly lethal with approximately 2500 deaths per year 3-13. This cancer is much more common in India, Japan,

Mexico, Bolivia and Chile 2,4,6, which has the highest mortality rate worldwide for both sexes and constitutes one of the most serious public health concerns².

Risk factors for gallbladder cancer include cholelithiasis, present in 90% of patients, porcelain gallbladder, gallbladder polyps and carriers of *Salmonella typhi* in the gallbladder. However, progress in the prevention and early

detection of this neoplasm is still insufficient^{8,14}.

Gallbladder cancer is rarely suspected during cholecystectomy for cholelithiasis or cholecystitis, and in most cases the diagnosis is made after histopathological examination of the gallbladder. Approximately 35% of the cancers diagnosed in surgical specimens cannot be detected macroscopically and are very difficult to differentiate from the other forms of chronic cholecystitis. Adenocarcinoma is the most common type of gallbladder cancer. This highly lethal neoplasm is diagnosed at late stages and has a bad response to chemotherapy and radiotherapy⁹.

Although gallbladder cancer is the leading cause of cancer death among Chilean women and its incidence is continuously increasing, surgical management is controversial and there are no solid recommendations based on correctly designed studies with valid results. This controversy involves the following factors:

- a) The disease is highly prevalent in underdeveloped countries, where investigation is not systematic and with scarce materials and technological resources. Thus, except for the efforts of particular groups, there is no volume of research contributing to a continuous flow of information.
- b) In North America, where resources exist, the prevalence of the disease is low; therefore, the publications report the results of small retrospective series performed in multicenter groups, with all the variability and loss of information that this entails.
- c) From an ethical point of view, it is not feasible to carry out randomized prospective studies to determine the effect of the different treatments⁷.

The aim of our study is to analyze and describe the epidemiological variables of gallbladder cancer diagnosed in our center during cholecystectomy procedures, to compare them with data from the worldwide literature and to correct the corresponding issues in order to improve in the future.

Material and methods

We conducted a retrospective and descriptive study. The information was retrieved from the databases of the departments of General Surgery, Anatomical Pathology and Oncology of the *Hospital Público Centro de Salud Zenón Santillán* in San Miguel de Tucumán. Data of patients undergoing cholecystectomy between January 1, 2006, and December 31, 2015, were collected and correlated with the information available from Anatomical Pathology and Oncology records. The following variables were analyzed: sex and age of the patients undergoing cholecystectomy, male to female ratio, reason for cholecystectomy, urgent or scheduled cholecystectomy, positive cases for gallbladder cancer, sex and age of patients with

gallbladder cancer; histopathology of cancer; cell differentiation: poorly differentiated, moderately differentiated, well differentiated or undifferentiated; layer invasion: mucosa, submucosa, muscularis or serosa layer, transmural invasion; lymphovascular invasion and cystic lymph node invasion; and invasion of adjacent tissues and liver.

Results

Between January 1, 2006, and December 31, 2015, 7260 cholecystectomies were performed in the *Hospital Centro de Salud*; 25.28% (n = 1836) were emergency procedures performed in the emergency department. Mean age was 40.18 years (14-92 years) and 65.93% (n = 4787) were women, with a female to male ratio of 2:1. The following diagnoses were made during surgery: 1) acute cholecystitis 47.87% (n = 3476); 2) cholelithiasis: 41.53 % (n = 3015); 3) pancreatitis or cholangitis: 9.61% (n = 697); and, 4) gallbladder, pancreatic or liver and bile duct tumors: 0.99% (n = 72). In our series, we found 92 gallbladder neoplasms, representing 1.26% of all the cholecystectomies performed. Mean age of the patients with diagnosis of gallbladder cancer was 57.9 years (22-88 years) and 69.5% (n = 64) were women, with the same female to men ratio of 2:1 described for cholecystectomy.

The histopathology of the 92 gallbladder cancers corresponded to adenocarcinoma in 93.4% (n = 86) of the cases, squamous cell carcinoma in 4.4% (n = 4) and 2.2% (n = 2) corresponded to an undifferentiated malignancy with elements of epithelial and mesenchymal origin. There were two cases of adenocarcinoma with squamous metaplasia, two mucinous carcinomas, one papillary adenocarcinoma and one case of antral-type and intestinal metaplasia.

Sixty tumors (65.4%) were moderately differentiated, 12 (13%) were well differentiated, 11 (11.9%) were poorly differentiated and 4 (4.3%) were undifferentiated. In 5 cases (5.4%) the pathology report did not include the type of differentiation.

Gallbladder cancer was associated with cholesterosis (four patients), scleroatrophic cholecystitis (two patients), xanthogranulomatous cholecystitis (two patients), chronic active cholecystitis (five patients) and intestinal metaplasia (two patients).

Transmural invasion occurred in 42 cases (45.7%), while serosa layer invasion was found in 16 cases (17.4%), followed by muscularis layer invasion in 12 (13%); there was and one case of carcinoma in situ (1.1%). In 21 (22.8%) reports the invasion of the gallbladder wall was not included in the pathology report.

The cystic lymph node was identified and was negative for tumor invasion in 4 cases (4.3%) presented tumor invasion in 8 (8.7%) and was not found in the surgical specimen in 18 cases (19.6%). In the remaining cases, 62 (67.4%) pathology reports did not mention the cystic lymph node.

Lymphovascular invasion was explored in 54 cases and was positive for invasion in 53 (57.6%) but was not reported in the remaining 39 cases (42.2%).

Liver invasion was positive in 15 (16.3%) surgical specimens. Other sites of dissemination were adjacent tissue in 12 (13%), omentum in five (5.4%), abdominal wall in one and one metastasis of a hepatic pedicle lymph node.

Based on the histopathological analysis of the specimens and the lack of complete or detailed information on some reports, we find it difficult to perform an adequate and accurate cancer staging in all the cases.

Discussion

Our country lacks a national database, and the existing data correspond to groups or isolated works, with enthusiastic authors who try to describe the reality of the disease in their workplaces.

Similar studies carried out in the north of Argentina coincide with the high incidence of this neoplasm. It would be of interest to create a single registry and use the data in a future multicenter study.

This study helped us to improve our database and the method of recording patients and clinical records, and also to standardize pathology reports. We consider that there should be a single regional database to provide a more accurate analysis of this problem in order to better decide the health programs to implement in the region.

Conclusions

Our series is consistent with the greater prevalence of female sex reported by the literature. Interestingly, the number of young patients with gallbladder cancer is noteworthy. We agree that adenocarcinoma is the most common histological type.

Although we found a lower incidence of gallbladder cancer than the one described in neighboring regions such as the north of Chile, the incidence is significantly high for our region, considering that there are other hospitals as complex as ours in Tucumán and in the rest of Northwest Argentina and that we could only collect data of patients undergoing cholecystectomy.

Referencias bibliográficas

1. De Aretxabala X, Roa I y col. Cáncer de vesícula biliar. Manejo de pacientes con invasión de la túnica muscular. Rev Med Chile. 2004; 132: 183-8.
2. De Aretxabala X, Roa I, Burgos L. Cáncer de la vesícula biliar. Algunas consideraciones. Rev Med Chile. 1996; 124:732-9.
3. Fong Y, Wagman L, et al. Evidence-based gallbladder cancer staging. Changing cancer staging by analysis of data from the National Cancer Database. Ann Surg. 2006 ; 243(6):767-74.
4. Frena A, La G, Martín F. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the tumor node metastasis and Japanese Society of Biliary Surgery stages. J Gastroint Surg. 2004; 8:580-90.
5. Gallardo J. Nuevas alternativas terapéuticas en cáncer de vesícula biliar. Gastr Latinoam. 2003; 14(3):218-21.
6. Lazcano-Ponce E, Miguel J, Muñoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. CA Cancer J Clin. 2001; 51:349-64.
7. Maluenda F, Csendes A y col. Aspectos quirúrgicos del cáncer de vesícula biliar. Rev Med Chile. 2005; 133:723-8.
8. Medina-Franco H y col. Factores pronósticos en cáncer de vesícula. Rev de Invest Clínica. 2005; 57(5):662-5.
9. Nervi F. Cáncer de la vesícula biliar en Chile. Rev Med Chile. 2001; 129:979-81.
10. Nevin J, Moran T, et al. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment and prognosis. Cancer. 1976; 37:141-8.
11. Pitt H. Gallbladder Cancer. What is an aggressive approach? Ann Surg. 2005; 241(3):395-6.
12. Roa I, Guzmán GP y col. Cáncer de la vesícula biliar en colecistectomías por litiasis. Rev Esp Patol. 2004; 37(3):279-85.
13. Shih S, Schulick R, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. Ann Surg. 2007; 245:893-901.
14. Volkan Adsay N. Neoplastic precursors of the gallbladder and extrahepatic biliary system. Gastroenterol Clin N Am. 2007; 36: 889-900.
15. Wakai T, Shirai Y, et al. Depth of Subserosal Invasion Predicts Long-Term Survival After Resection in Patients With T2 Gallbladder Carcinoma. Ann Surg Oncol; 10(4):447-54.
16. Rodríguez Otero JC, Monti J, Celorio G. Aspectos clinicopatológicos del cáncer de vesícula biliar. Rev Arg de Cirug. 1988; 54:42-8.
17. Ahumada EM, Chávez C, García Jorquera M, Pereyra MX. Incidencia del cáncer de vesícula biliar. Análisis anatomopatológico sistemático vs. selectivo. Rev Arg Res Cir. 2014; 19(1):20-6.
18. Saha C, César Leañes C, Ludueña R. Actualización estadística del cáncer de vesícula biliar. Temas Libres (Nº 6146). 83º Congreso Argentino de Cirugía, 2010.