



**Universidad
Zaragoza**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Carcinoma de vesícula biliar en nuestro medio.
Epidemiología, supervivencia, manejo y factores de
riesgo asociados.**

**Gallbladder cancer in our environment. Epidemiology,
survival, management and risk factors.**

Autor

Ana Boned Murillo

Directores

Dr. Carlos Sostres Homedes

Dr. Alberto Lué

Índice

RESUMEN (ES)	3
SUMMARY (EN)	4
CONTENIDO	5
1) INTRODUCCIÓN	5
1.1 Definición	5
1.2 Epidemiología	5
1.3 Patogenia: Factores de Riesgo	9
1.4 Anatomía Patológica	11
1.5 Diagnóstico	11
1.6 Sistema de Estadaje TNM de la American Joint Committee on Cancer (2010)	12
1.7 Estadios del American Joint Committee on Cancer	14
1.8 Tratamiento	15
1.9 Pronóstico	16
2) OBJETIVO	18
3) MATERIAL Y MÉTODOS	18
4) RESULTADOS	20
5) DISUCIÓN	24
6) CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

RESUMEN (ES)

Objetivo: Conocer la epidemiología e incidencia del cáncer de vesícula biliar y describir el manejo clínico de estos pacientes en nuestro medio. Evaluar los posibles factores de riesgo asociados a su desarrollo.

Material y métodos: Estudio multicéntrico, descriptivo, observacional, retrospectivo, incluyendo pacientes diagnosticados de cáncer de vesícula biliar en los últimos 10 años (1 Enero 2006-31 Diciembre 2015) en los Sectores de Salud Zaragoza II y III. Se calculó la tasa de incidencia ajustada por edad -ASR- (casos/100.000personas/año) sobre el total de la población diana (n=711.139). Se evaluaron variables clínicas y relacionadas con el tratamiento.

Resultados: Se detectaron 148 casos de cáncer de vesícula biliar, siendo más frecuente en mujeres (75%, 111/148), con una edad media de 78'4 años (70'3-84'2). La incidencia Estandarizada por Edad -ASR- fue 1'08 (IC(95%)=0'91-1'26), 0'65(IC(95%)=0'44-0'85) en hombres y 1'42 (IC(95%) = 1'15-1'68) en mujeres. Un 52% (76/148) de los pacientes fue diagnosticado en estadios avanzados (IVA y IVB). El 52'5% (77/148) requirieron cirugía y un 11% (16/148) recibieron quimioterapia. La media de supervivencia fue de 6'12 meses (IC(95%)=4'19-8'05). En un 33.8% (50/148) de los casos el diagnóstico fue incidental, siendo re-intervenidos solo un 34%(17/50). Un estadio TNM precoz al diagnóstico ($p<0'001$), la realización de tratamiento quirúrgico ($p<0'001$) y re-intervenir en caso de hallazgo incidental ($p=0'013$) se asociaron de forma significativa con mejor supervivencia. El consumo crónico de aspirina a dosis bajas (LDA) fue significativamente mayor en el grupo control (26'01% vs 14'89%, OR 0'49, IC(95%)= 0'29-0'84, $p= 0'009$).

Conclusiones: El cáncer de vesícula biliar fue significativamente más frecuente en mujeres de edad avanzada. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados. Gran parte de los casos se diagnosticaron de forma incidental y la mayoría no fueron manejados de forma adecuada. El estadio de la enfermedad y un tratamiento adecuado influyeron significativamente en la supervivencia. La toma crónica de aspirina a dosis baja constituyó es un factor protector en el desarrollo de este cáncer.

Palabras clave: *cáncer de vesícula biliar, adenocarcinoma, incidencia, prevalencia, supervivencia, estadio, tratamiento, incidental, factores de riesgo.*

SUMMARY (EN)

Aim: To determine the epidemiology and incidence rate of gallbladder cancer and describe the real clinical management of these patients in our health area. To evaluate possible risk factors associated with gallbladder cancer.

Material and methods: A multicentric, descriptive, observational, retrospective study was performed including patients with gallbladder cancer diagnosed in the last 10 years (between January 2006 and December 2015) in Zaragoza Health Area Sectors II and III. Age standardized incidence rate -ASIR- (cases/100.000 persons/year) was calculated on the total target population (n=711.139). Clinical and treatment outcomes were measured.

Results: 148 cases were detected, gallbladder cancer occurs more frequently in women (75%, 111/148), with a mean age of 78'4 (70'3-84'2). ASIR was 1'08 (CI(95%) = 0'91-1'26) in the whole population, 0'65 (CI(95%)=0'44-0'85) in males and 1'42 (CI(95%)=1'15-1'68) in females. 52% (76/148) of patients were diagnosed in advanced stages (IVA y IVB). 52'5% (77/148) of patients underwent surgery and 11% (16/148) received chemotherapy. Median overall survival was 6'12 (CI(95%)=4'19-8'05) months. In 33'8% (50/148) of patients the diagnosis of gallbladder cancer was incidental after cholecystectomy performed for concomitant benign biliary disease [0'6% of the total of cholecystectomies (n=8.333)]. Only 34% (17/50) of these patients were re-operated. Early TNM stages at diagnosis ($p<0'001$), elective surgical treatment ($p<0'001$) and re-intervention after an incidental diagnosis ($p=0'013$) were significantly associated with increased survival. Chronic consumption of low dose aspirin (LDA) was significantly higher in the control group (26'01% vs 14'89%, OR 0'49, CI(95%)=0'29-0'84, $p=0'009$).

Conclusions: Gallbladder cancer is significantly more frequent in elderly women. The majority of patients are diagnosed in advanced stages. Most of these cases are diagnosed incidentally and many of them are subsequently not properly managed. The stage of disease and the appropriate treatment have a significantly influence in gallbladder cancer survival. Chronic low dose aspirin use is a protective factor for the development of this cancer.

Key words: *gallbladder cancer, adenocarcinoma, incidence, prevalence, survival, staging, treatment, incidental, risk factors.*

CONTENIDO

1) INTRODUCCIÓN

1.1 Definición

El cáncer de vesícula biliar representa el 3 % de los tumores malignos, siendo la neoplasia maligna biliar más frecuente y la quinta neoplasia gastrointestinal más frecuente a nivel mundial ¹.

Es considerado el tumor biliar de peor pronóstico, con una supervivencia media menor del 5% a los 5 años ², debido principalmente a su característica presentación en fases avanzadas, al infiltrar precozmente los tejidos vecinos (debido principalmente a que la vesícula biliar carece de submucosa y, en el contacto con el hígado, no tiene serosa). Todo ello, unido a su frecuente descubrimiento incidental en el trascurso de una intervención laparoscópica, determina una supervivencia al diagnóstico muy limitada ².

1.2 Epidemiología

- Distribución por edad y sexo

La mayoría de los estudios coinciden en que el cáncer de vesícula biliar es más frecuente en mujeres (hasta tres veces más que en hombres) de edad avanzada, al presentarse en más del 90% en pacientes mayores de 50 años (primer pico de incidencia) y aumentar esta con la edad, alcanzando su segundo pico máximo entre los 70-80 años ¹.

Según los datos de la plataforma GLOBOCAN 2012 ^{3,4}, cuyo proyecto trata de proveer estimaciones actuales de la incidencia, mortalidad y prevalencia de los principales tipos de cáncer de 184 países de todo el mundo en pacientes de 15 años o más, a través de los datos del IARC ("Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer"), a nivel mundial, los datos del cáncer de vesícula en los últimos cinco años son, como puede apreciarse en [\[Tabla 1\]](#): en ambos sexos, se diagnosticaron 178.101 casos (incidencia 1'3%, 2'2 Estandarizado por Edad -ASR-), con mortalidad 142.823 (1'7%, 1'7 Estandarizado por Edad -ASR-) y prevalencia 205.646 (0'6%, 4'0/100.000); en mujeres, 101.257 casos (incidencia 1'5%, 2'3 Estandarizado por Edad -ASR-), mortalidad 82.484 (2'3%, 1'8 Estandarizado por Edad -ASR-) y prevalencia 115.178 (0'7%, 4'4/100.000), representado en [\[Tabla 2\]](#); y en hombres, [\[Tabla 3\]](#), 76.844 casos (incidencia 1'0%, 2'1 Estandarizado por Edad -ASR-), mortalidad 60.339 (1'3%, 1'6 Estandarizado por Edad -ASR-) y prevalencia 90.368 (0'6%, 3'5/100.000).

Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	4098	1.9	4.7	1117	1.1	1.2	11811	2.0	29.8
Nasopharynx	350	0.2	0.5	188	0.2	0.2	909	0.2	2.3
Other pharynx	1530	0.7	2.1	765	0.7	1.0	3792	0.7	9.6
Oesophagus	2090	1.0	2.5	1728	1.7	1.9	2238	0.4	5.7
Stomach	7810	3.6	7.8	5389	5.2	4.9	12611	2.2	31.8
Colorectum	32240	15.0	33.1	14700	14.3	12.3	89705	15.4	226.3
Liver	5522	2.6	6.0	4536	4.4	4.3	5506	0.9	13.9
Gallbladder	2002	0.9	1.7	1174	1.1	0.9	1905	0.3	4.8
Pancreas	6367	3.0	6.3	5720	5.6	5.5	3437	0.6	8.7
Larynx	3182	1.5	4.1	1321	1.3	1.5	11200	1.9	28.3
Lung	26715	12.4	30.3	21118	20.6	22.8	28148	4.8	71.0
Melanoma of skin	5004	2.3	6.9	967	0.9	1.0	19792	3.4	49.9
Kaposi sarcoma	316	0.1	0.5	24	0.0	0.0	880	0.2	2.2
Breast	25215	11.7	67.3	6075	5.9	11.9	104210	17.9	516.2
Cervix uteri	2511	1.2	7.8	848	0.8	2.1	8867	1.5	43.9
Corpus uteri	5121	2.4	11.6	1211	1.2	1.9	19272	3.3	95.5
Ovary	3236	1.5	7.7	1878	1.8	3.7	7925	1.4	39.3
Prostate	27853	12.9	65.2	5481	5.3	8.6	102559	17.6	527.3
Testis	823	0.4	3.5	42	0.0	0.1	3242	0.6	16.7
Kidney	6474	3.0	7.8	2295	2.2	2.2	18693	3.2	47.2
Bladder	13789	6.4	13.9	5007	4.9	4.0	47225	8.1	119.2
Brain, nervous system	3717	1.7	5.1	2668	2.6	3.3	3187	0.5	8.0
Thyroid	2059	1.0	3.4	286	0.3	0.3	8097	1.4	20.4
Hodgkin lymphoma	1150	0.5	2.3	212	0.2	0.3	3644	0.6	9.2
Non-Hodgkin lymphoma	6130	2.8	7.5	2337	2.3	2.2	16342	2.8	41.2
Multiple myeloma	2420	1.1	2.3	1675	1.6	1.4	5730	1.0	14.5
Leukaemia	5190	2.4	6.5	3212	3.1	3.0	11040	1.9	27.9
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	215534	100.0	249.1	102762	100.0	98.1	581688	100.0	1467.6

Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only. ASR (W) and proportions per 100,000.

[Tabla 1] *Incidencia, Mortalidad y Prevalencia estimada en los últimos cinco años en ambos sexos*

Fuente modificada de: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, acceso en 01/05/2017.

Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	1219	1.4	2.3	351	0.9	0.6	3361	1.3	16.6
Nasopharynx	97	0.1	0.2	50	0.1	0.1	229	0.1	1.1
Other pharynx	157	0.2	0.4	93	0.2	0.2	384	0.2	1.9
Oesophagus	334	0.4	0.7	271	0.7	0.5	339	0.1	1.7
Stomach	2944	3.4	5.1	2054	5.2	3.1	4698	1.8	23.3
Colorectum	12979	14.9	24.2	5958	15.2	8.5	36014	14.1	178.4
Liver	1516	1.7	2.4	1487	3.8	2.0	1441	0.6	7.1
Gallbladder	1055	1.2	1.6	691	1.8	0.9	993	0.4	4.9
Pancreas	3032	3.5	5.0	2717	6.9	4.3	1588	0.6	7.9
Larynx	268	0.3	0.7	86	0.2	0.2	954	0.4	4.7
Lung	4935	5.7	11.3	3688	9.4	8.0	5380	2.1	26.6
Melanoma of skin	2718	3.1	7.2	440	1.1	0.9	10584	4.1	52.4
Kaposi sarcoma	73	0.1	0.2	8	0.0	0.0	203	0.1	1.0
Breast	25215	29.0	67.3	6075	15.5	11.9	104210	40.8	516.2
Cervix uteri	2511	2.9	7.8	848	2.2	2.1	8867	3.5	43.9
Corpus uteri	5121	5.9	11.6	1211	3.1	1.9	19272	7.6	95.5
Ovary	3236	3.7	7.7	1878	4.8	3.7	7925	3.1	39.3
Kidney	2128	2.4	4.8	764	1.9	1.2	6023	2.4	29.8
Bladder	2205	2.5	3.7	905	2.3	1.1	7401	2.9	36.7
Brain, nervous system	1661	1.9	4.2	1199	3.1	2.6	1289	0.5	6.4
Thyroid	1361	1.6	4.1	186	0.5	0.3	5306	2.1	26.3
Hodgkin lymphoma	534	0.6	2.2	95	0.2	0.2	1525	0.6	7.6
Non-Hodgkin lymphoma	2751	3.2	5.9	1071	2.7	1.7	7136	2.8	35.3
Multiple myeloma	1109	1.3	1.8	826	2.1	1.1	2599	1.0	12.9
Leukaemia	2162	2.5	5.0	1378	3.5	2.3	4503	1.8	22.3
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	86984	100.0	198.2	39183	100.0	67.0	255195	100.0	1264.2

Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only. ASR (W) and proportions per 100,000.

[Tabla 2] Incidencia, Mortalidad y Prevalencia estimada en los últimos cinco años en mujeres

Fuente modificada de: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, acceso en 01/05/2017.

Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	2879	2.2	7.4	766	1.2	1.9	8450	2.6	43.5
Nasopharynx	253	0.2	0.8	138	0.2	0.4	680	0.2	3.5
Other pharynx	1373	1.1	3.9	672	1.1	1.8	3408	1.0	17.5
Oesophagus	1756	1.4	4.5	1457	2.3	3.6	1899	0.6	9.8
Stomach	4866	3.8	11.0	3335	5.2	7.0	7913	2.4	40.7
Colorectum	19261	15.0	43.9	8742	13.7	17.1	53691	16.4	276.1
Liver	4006	3.1	9.9	3049	4.8	6.9	4065	1.2	20.9
Gallbladder	947	0.7	1.9	483	0.8	0.9	912	0.3	4.7
Pancreas	3335	2.6	7.8	3003	4.7	6.8	1849	0.6	9.5
Larynx	2914	2.3	7.8	1235	1.9	2.9	10246	3.1	52.7
Lung	21780	16.9	52.5	17430	27.4	40.3	22768	7.0	117.1
Melanoma of skin	2286	1.8	6.6	527	0.8	1.2	9208	2.8	47.3
Kaposi sarcoma	243	0.2	0.8	16	0.0	0.0	677	0.2	3.5
Prostate	27853	21.7	65.2	5481	8.6	8.6	102559	31.4	527.3
Testis	823	0.6	3.5	42	0.1	0.1	3242	1.0	16.7
Kidney	4346	3.4	11.3	1531	2.4	3.3	12670	3.9	65.2
Bladder	11584	9.0	26.0	4102	6.5	7.6	39824	12.2	204.8
Brain, nervous system	2056	1.6	6.1	1469	2.3	4.0	1898	0.6	9.8
Thyroid	698	0.5	2.6	100	0.2	0.2	2791	0.9	14.4
Hodgkin lymphoma	616	0.5	2.4	117	0.2	0.3	2119	0.6	10.9
Non-Hodgkin lymphoma	3379	2.6	9.1	1266	2.0	2.8	9206	2.8	47.3
Multiple myeloma	1311	1.0	2.8	849	1.3	1.6	3131	1.0	16.1
Leukaemia	3028	2.4	8.2	1834	2.9	3.9	6537	2.0	33.6
All cancers excl. non-melanoma skin cancer	128550	100.0	312.8	63579	100.0	136.1	326493	100.0	1678.7

Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only. ASR (W) and proportions per 100,000.

[Tabla 3] *Incidencia, Mortalidad y Prevalencia estimada en los últimos cinco años en hombres*

Fuente modificada de: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, acceso en 01/05/2017.

Por otro lado, en España el cáncer, según datos de los últimos cinco años en ambos sexos, se detectaron 2.002 casos de vesícula biliar (incidencia 0'9%, 1'7 Estandarizado por Edad -ASR-), con mortalidad de 1.174 (1'1%, 0'9 Estandarizado por Edad -ASR-) y una prevalencia de 1.905 (0'3%, 4'8/100.000). Individualmente, en las mujeres los datos de incidencia, mortalidad y prevalencia en los últimos cinco años son de 1.055 casos (incidencia 1'2%, 1'6 Estandarizado por Edad -ASR-), 691 mortalidad (1'8%, 0'9 Estandarizado por Edad -ASR-) y prevalencia 993 (0'4%, 4'9/100.000), respectivamente; mientras que en los hombres, se diagnosticaron 947 casos (incidencia 0'7%, 1'9 Estandarizado por Edad -ASR-), con mortalidad 483 (0'8%, 0'9 Estandarizado por Edad -ASR-) y prevalencia 912 (0'3 %, 4'7/100.000). Así, el cáncer de vesícula biliar es más frecuente en el sexo femenino con un sex ratio de 0'76^{3,4}.

- Distribución geográfica

De acuerdo con los datos del estudio GLOBOCAN 2012, la incidencia del cáncer de vesícula biliar también varía en función de la localización geográfica. Cerca del 65% de los casos se diagnosticaron en países en vías de desarrollo (115.600, con una incidencia de 2'4 Estandarizado por Edad -ASR- en mujeres y 2'0 Estandarizado por Edad -ASR- en hombres en países menos desarrollados, frente a 62.600 casos, con una incidencia de 2'0 Estandarizado por Edad -ASR- en mujeres y 2'3 Estandarizado por Edad -ASR- en hombres en países desarrollados) principalmente en el Este, Sur y Centro de Asia; siendo las mayores tasas de incidencia en Sudamérica (12.300 nuevos casos, con una incidencia de 3'5 Estandarizado por Edad -ASR- en mujeres y 2'1 Estandarizado por Edad -ASR- en hombres) y el Este de Asia (79.900 casos, e incidencia de 3'4 Estandarizado por Edad -ASR- en hombres y 3'2 Estandarizado por Edad -ASR- en mujeres). Europa, por su parte, presenta una incidencia baja, cercana al 1'8 Estandarizado por Edad -ASR- en mujeres y 1'7 Estandarizado por Edad -ASR- en hombres, habiéndose diagnosticado unos 29.800 casos^{3,4}.

Respecto a la mortalidad total del cáncer de vesícula biliar, se estima que cerca de 44.800 tuvieron lugar en países desarrollados (1'4 Estandarizado por Edad -ASR- en mujeres y 1'5 Estandarizado por Edad -ASR- en hombres) mientras que esta cifra asciende a 97.900 en países menos desarrollados (2'0 Estandarizado por Edad -ASR- en mujeres y 1'6 Estandarizado por Edad -ASR- en hombres)^{3,4}.

Por otro lado, según un estudio retrospectivo de la "Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer", que analizó la tasa de mortalidad del cáncer de vesícula biliar a nivel mundial en los últimos 10 años (1.992-2.002), las tasas de mortalidad ajustadas por edad debidas al cáncer de vesícula biliar han disminuido a nivel mundial, observándose también variaciones geográficas (llegando a aumentar en países como Islandia, Costa Rica y Korea). En España, este hecho sería más significativo en las mujeres ($p < 0.01$) que en los hombre ($p < 0.05$)⁵.

1.3 Patogenia: Factores de Riesgo

Hoy día, la etiología del cáncer de vesícula biliar se desconoce. Sin embargo se han determinado diversos factores que intervendrían de modo multifactorial en la patogenia del cáncer de vesícula biliar. La mayoría de ellos se relacionarían con una respuesta inflamatoria crónica, con liberación de factores de crecimiento tumoral que actuarían sobre un epitelio lesionado previamente por agentes nocivos, desconocidos en la actualidad, y que producirían alteraciones en genes como el p53, el K-ras y otros². Destacan como principales factores de riesgo relacionados con el cáncer de vesícula biliar:

- Colelitiasis [HR 7,35; IC (95%) = (2'60-20'8)]. El riesgo de cáncer de vesícula biliar está incrementado en aquellos pacientes con colelitiasis, que supone el principal factor de riesgo, estando presente en cerca del 85% de los pacientes con carcinoma de vesícula biliar, especialmente aquellas litiasis mayores de 3 cm y/o de larga evolución, así como las de colesterol⁶. Sin embargo, aunque existen diversos factores de riesgo relacionados con la aparición de litiasis de colesterol (destacando la obesidad, estrógenos, mujeres multíparas, bajos niveles de HDL y resistencia al insulina), no explican por sí solos la carcinogénesis que tiene lugar en estos pacientes. Ello unido a que tan solo tan solo un 0'2% de los pacientes con colelitiasis desarrollaría cáncer de vesícula biliar

a lo largo de su vida, parece que también tiene un papel importante la susceptibilidad genética individual ^{1,7}.

- Infección por *Salmonella typhi* [OR 4,14; IC (95%) = 2'41-7'12] ⁸. La coleditiasis suele asociarse a coledititis crónicas (que también se relaciona con cambios neoplásicos celulares) como la vesícula de porcelana (calcificación transmural difusa de la pared de la vesícula biliar asociada a carcinoma en el 10-25% de los casos), las infecciones bacterianas crónicas (por *Salmonella typhi*, *Paratyphi* y *Helicobacter bilis*) o la coledititis xantogranulomatosa ^{1,7}.

- Obesidad [RR 1,56; IC (95%) = 1.41–1.73] y sobrepeso [RR 1,14; IC (95%) = 1.04–1.25]. Otros factores predisponentes que favorecen el desarrollo de coleditiasis y, a su vez, de cáncer de vesícula son la obesidad y el sobrepeso, además de la diabetes ⁹.

- El cáncer de vesícula también se ha relacionado con hábitos higiénico dietéticos, como el consumo de carne roja o el tabaco [RR1,19; IC (95%) = 1'12–1'28] ¹⁰, así como el paridad [OR 1,12; IC (95%) = 1.09-1.21] ¹¹, la presencia de antecedentes familiares de cáncer de vesícula biliar y, en regiones asiáticas de alta prevalencia, especialmente Japón, también se han descrito asociaciones con las anomalías de la unión biliopancreática, que a su vez se relaciona con reflujo pancreaticobiliar (que se asocia a cambios preneoplásicos en la mucosa de la vesícula biliar, pudiendo desarrollar un carcinoma papilar) ¹.

- Pólipos de la vesícula biliar. Los pólipos vesiculares se considera una lesión premaligna, por lo que ante la presencia de características malignas (que incluyen diámetro superior a 10 mm y/o de rápido crecimiento, sésil o solitaria, asociación con coleditiasis y/o de aparición en pacientes mayores de 60 años), la mayoría de las guías clínicas llegan al consenso de que deben ser resecaados, aunque no existe una evidencia clara de su beneficio ¹². En aquellos pólipos menores de 10mm tampoco existe un consenso claro en cuanto a la actuación a seguir tras su diagnóstico, pudiendo realizarse una coleditotomía en aquellos que presenten síntomas, o control mediante ecografía de forma periódica ^{1,12}.

- Colangitis Esclerosante Primaria. Otro factor de riesgo es la Colangitis Esclerosante Primaria, que podría llevar al desarrollo de cáncer de vesícula biliar o colangiocarcinoma, por lo que se recomienda realizar un estricto control de estos pacientes ^{1,12}.

De este modo, el riesgo de desarrollo de cáncer de vesícula biliar podría reducirse con un adecuado control de la glucemia, los niveles de HDL y otros factores favorecedores de la formación de litiasis, así como las mejoras en los hábitos higiénico-dietéticos, incluyendo una adecuada alimentación y abandono del tabaco ¹.

1.4 Anatomía Patológica

La variedad histológica predominante es el Adenocarcinoma, que supone aproximadamente el 80-95% del total de cánceres de vesícula biliar ².

Cerca de un 6% son Carcinomas Papilares, el único tipo histológico con una significación pronóstica claramente favorable en cuanto a supervivencia; mientras que, por su parte, los Carcinoma de Células Pequeñas (Células en Avena u *Oat Cell*) y los Carcinomas Adenoescamosos son las formas de peor pronóstico ¹³.

Otros tipos histológicos, de presentación casi excepcionales, serían: Carcinoma in situ, Adenocarcinoma no especificado (NOS), Adenocarcinoma tipo intestinal, Carcinoma mucinoso, Adenocarcinoma de células claras, Carcinoma de células en anillo de sello, Carcinoma de células escamosas, Carcinoma no diferenciado, Carcinoma no especificado (NOS), tumor carcinoide, Carcinosarcoma y Tumores de estirpe hematológica o linfática ¹².

1.5 Diagnóstico

Al igual que en la mayoría de los cánceres, en el carcinoma de vesícula biliar un diagnóstico precoz mejora la eficacia del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

Sin embargo, a día de hoy la mayoría de los cánceres de vesícula se diagnostican solo cuando este alcanza el tamaño suficiente para dar síntomas o se ha extendido a otros órganos y/o tejidos. Esto se debe a que el cáncer de vesícula suele cursar de forma asintomática en estadios iniciales y no existe un programa de *screening* eficaz que facilite un diagnóstico precoz, por lo que suele diagnosticarse en estadios avanzados, lo que conlleva una peor respuesta al tratamiento ¹².

Además, cuando el cáncer de vesícula biliar da síntomas estos son inespecíficos, pudiendo incluir dolor abdominal (siendo este el síntoma más frecuente, localizado característicamente en hipocondrio derecho), náuseas, vómitos, fiebre o ictericia, que si se acompaña de síndrome tóxico, con pérdida de peso, astenia, anemia, así como disminución o ausencia de apetito, hinchazón abdominal o, en casos más avanzados, la aparición de una masa localizada en hipocondrio derecho, debe hacernos sospechar una lesión neoplásica. En algunos casos también puede presentarse con prurito, coluria y/o hipo/acolia, con un aumento analítico de Bilirrubina y de los marcadores de función hepática, incluyendo FA, GOT/AST y GPT/ALT y GGT. En algunas ocasiones, puede observarse un aumento de los marcadores tumorales CA 19.9 y/o CEA, aunque parece que estos no son útiles para el diagnóstico ya que carecen de sensibilidad y especificidad, si bien podría utilizarse para el seguimiento de la enfermedad y respuesta al tratamiento ^{12, 14}.

La presentación clínica es común a diversos procesos benigno de la vesícula biliar (como la colecistitis) así como a aquellos de etiología maligna de localización abdominal. Esta clínica anodina que no se correlaciona con el curso de la enfermedad, en muchas ocasiones condiciona un estadio avanzado y pronóstico nefasto a la hora del diagnóstico ¹².

Sin embargo, aunque los síntomas son solo sugestivos de un proceso relacionado con la vía biliar, la presencia de una masa que ocupa por completo o casi en su totalidad la luz de la vesícula, frecuentemente invadiendo parénquima hepático circundante, es muy sugestivo de cáncer de vesícula biliar ¹². Por ello, si hay clínica sospechosa de obstrucción biliar, además de una analítica deben realizarse técnicas de imagen, principalmente una ecografía abdominal, Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética, con el fin de diagnosticar la enfermedad en un estadio precoz e iniciar un tratamiento efectivo. Estas pruebas nos permiten diferenciar las lesiones malignas de otros procesos benignos así como determinar la extensión local del tumor.

- Ecografía abdominal: es la primera prueba a realizar si se sospecha de obstrucción de la vía biliar. Gracias a su coste reducido, su accesibilidad en los centros hospitalarios y su sensibilidad, cercana al 95%, que permite el estudio de la vesícula y la vía biliar, confirmando la presencia de una masa o engrosamiento irregular focal o difuso de la pared, así como la dilatación de la vía biliar y, en algunas ocasiones, la invasión del hígado o presencia de linfadenopatías¹⁴. A su vez, puede darnos información relevante acerca de la naturaleza benigna o maligna de las lesiones de la vesícula biliar¹².

- Tomografía Computarizada abdominal: con una sensibilidad del 88% y especificidad del 87%, y una tasa de verdaderos positivos del 87%, además de identificar la masa tumoral, determina la extensión, el grado de afectación hepática y el número y tamaño de las adenopatías. El cáncer de vesícula biliar suele presentarse como un engrosamiento asimétrico, irregular o extenso de la pared vesicular (a diferencia de otros procesos no neoplásicos), con realce en la fase arterial que persiste o se vuelve isodenso en fase venosa. En algunos casos puede realizarse una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) que aportará, además de información estructural, información funcional, ayudando a mejorar y acelerar el diagnóstico al mejorar la especificidad¹⁴.

- Resonancia Magnética: determinan la extensión regional y/o metastásica. La colangiopancreatografía por resonancia magnética (RMCP) permite la toma de biopsias, facilitando el diagnóstico de la masa tumoral, que se apreciará como una masa hipo o isodensa, con una sensibilidad entre el 67-100% y una especificidad del 89%, permitiendo también el diagnóstico de la extensión local con una sensibilidad del 62-10% y una especificidad del 89%, así como de metástasis a distancia, con un 56-92% de sensibilidad y un 89% de especificidad. Además de la RMCP, puede realizarse una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) que, a diferencia de la anterior, presenta el inconveniente de ser una prueba más invasiva que requiere la utilización de contraste; sin embargo tiene la ventaja de que, además de permitir la toma de biopsias diagnósticas, puede utilizarse de forma terapéutica mediante la colocación de un *stents* en caso de obstrucción de la vía biliar^{12, 14}.

En consecuencia, ante un paciente con síntomas abdominales inespecíficos o que orientan a obstrucción de la vía biliar, la primera prueba a realizar debe ser una ecografía abdominal; y, en caso de duda o de sospecha de lesión maligna que precisa resección, la Tomografía Computarizada o RMCP pueden aportar información adicional de la extensión locorregional y a distancia¹³.

1.6 Sistema de Estadaje TNM de la American Joint Committee on Cancer (2010)

El estadio del cáncer de vesícula biliar es uno de los factores más importantes a la hora de seleccionar las opciones terapéuticas y determinar el pronóstico del paciente. Se establece en función de la exploración física, los hallazgos analíticos y de las técnicas de imagen (ecografía, Tomografía Computarizada o Resonancia Magnética, principalmente), así como los resultados anatomopatológicos de la cirugía -si esta se ha realizado previamente al diagnóstico-¹².

El principal sistema de estadaje utilizado para determinar el estadio en el cáncer de vesícula biliar es el "Sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer", representado en [\[Tabla 4\]](#), que es universalmente aceptado y que se basa en la profundidad de invasión de la pared y la presencia de adenopatías y/o extensión local o a distancia del tumor. Comúnmente al resto de sistemas de estadaje TNM, la T describe el crecimiento local del tumor (a través de la pared de la vesícula biliar y si ha invadido otros tejidos u órganos vecinos), la N determina si el cáncer se ha extendido

regionalmente a nódulos linfáticos y la M indica si ha metastatizado otros órganos lejanos (los más frecuentes en el caso del cáncer de vesícula biliar: hígado, peritoneo y pulmón) ¹³:

· *Tumor primario (T)*

- TX: no puede evaluarse el tumor primario.
- T0: no se encuentra evidencia de tumor primario.
- Tis (carcinoma in situ): el tumor primario se localiza en el epitelio, sin extenderse a capas más profundas.
- T1: el tumor se ha extendido a lámina propia o la capa muscular (muscularis).
 - T1a: invade la lámina propia.
 - T1b: atraviesa lámina propia e invade la capa muscular (muscularis).
- T2: el tumor se ha extendido al tejido conjuntivo perimuscular, respetando serosa e hígado.
- T3: el tumor atraviesa la serosa y/o se ha extendido por contigüidad a hígado y/o estructuras adyacentes, como el estómago, duodeno, colon, páncreas, epiplón o vía biliar extrahepática.
- T4: el tumor se ha extendido a través de los Vena Porta o Arteria Hepática hasta hígado, o dos o más estructuras extrahepáticas.

· *Ganglios linfáticos regionales (N)*

- NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0: el tumor no se ha extendido a ganglios linfáticos regionales.
- N1: el tumor se ha extendido a ganglios linfático regionales cercanos a la vesícula, hay metástasis en los nódulos a lo largo del conducto cístico, conducto biliar común, arteria hepática o vena portal.
- N2: el tumor se ha extendido a ganglios linfáticos lejanos intrabdominal, de modo que hay metástasis a la periaórtica, pericava, arteria mesentérica superior o los ganglios celiacos.

· *Metástasis a distancia (M)*

- MX: no se puede evaluar la existencia de metástasis a distancia.
- M0: no hay metástasis a distancia.
- M1: el tumor se ha extendido produciendo metástasis a distancia ¹³.

TNM staging of gallbladder cancer

Primary tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invades lamina propria or muscular layer
T1a	Tumor invades lamina propria
T1b	Tumor invades muscular layer
T2	Tumor invades perimuscular connective tissue; no extension beyond serosa or into liver
T3	Tumor perforates the serosa (visceral peritoneum) and/or directly invades the liver and/or one other adjacent organ or structure, such as the stomach, duodenum, colon, pancreas, omentum, or extrahepatic bile ducts
T4	Tumor invades main portal vein or hepatic artery or invades two or more extrahepatic organs or structures
Regional lymph nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastases to nodes along the cystic duct, common bile duct, hepatic artery, and/or portal vein
N2	Metastases to periaortic, pericaval, superior mesenteric artery, and/or celiac artery lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

[Tabla 4] Sistema de Estadaje TNM de la AJCC (2010)

Fuente: AJCC. Gallbladder. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer: 2010. p. 211-7.

1.7 Estadios del American Joint Committee on Cancer

El TNM determina el estadio al que pertenece el tumor, que van desde Estadio 0 (el menos avanzado) hasta el Estadio IV (el más avanzando), tal y como se indica en [\[Tabla 5\]](#):

- *Estadio 0* (Tis, N0, M0): el tumor no se ha diseminado fuera de la vesícula biliar, se localiza en el epitelio de la pared vesicular (Tis).
- *Estadio I* (T1, N0, M0): el tumor no se ha diseminado fuera de la vesícula biliar, pero ha invadido lamina propia (T1a) o la capa muscular (T1b).
- *Estadio II* (T2, N0, M0): el tumor no se ha diseminado fuera de la vesícula biliar, ha invadido el tejido fibroso perimuscular (T2).
- *Estadio IIIA* (T3, N0, M0): el tumor ha invadido la serosa y/o el hígado y/o otras estructuras cercanas (T3), pero no invade ganglios linfáticos (N0) ni otros tejidos u órganos a distancia (M0).
- *Estadio IIIB* (T1/T2/T3, N1, M0): el tumor no ha invadido vasos sanguíneos principales, localizándose en hígado o más de un órgano cercanos (T1 - T3), pero sí vasos linfáticos (N1), sin diseminar a tejidos u órganos a distancia (M0).
- *Estadio IVA* (T4, cualquier N, M0): el tumor invade vasos sanguíneos principales, localizándose en hígado o más de un órgano cercanos (T1 - T3), pudiendo diseminarse a ganglios linfáticos (N1) o no (N1), sin metastatizar a tejidos u órganos a distancia (M0).
- *Estadio IVB*: (Cualquier T, N2, M0) el tumor primario puede haber crecido fuera de la vesícula biliar o no, alcanzando ganglios linfáticos a distancia (N2) sin metastatizar órganos o tejidos a distancia (M0); o (cualquier T, cualquier N, M1) el tumor primario puede haber crecido fuera de la vesícula biliar o no, alcanzando o no ganglios linfáticos a distancia y metastatizando órganos o tejidos a distancia (M1) ¹³.

Anatomic stage/prognostic groups			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N1	M0
Stage IIIB	T1-3	N1	M0
Stage IVA	T4	N0-1	M0
Stage IVB	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

[Tabla 5] Estadios de la AJCC (2010)

Fuente: AJCC. Gallbladder. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer: 2010. p. 211-7.

Otros sistemas de estadiaje alternativos son el "Sistema de Estadiaje de la Sociedad Japonesa de Cirugía Biliar" o la "Clasificación de Nevin". Esta última clasifica al cáncer de vesícula biliar en cinco estadios en función de la invasión de la pared, describiendo como Estadio Nevin I a los carcinoma limitados a mucosa (que correspondería a un carcinoma in situ en la modificación de Donohue), Nevin II a aquellos limitados a capa muscular (invasión mucosa/muscular en la modificación de Donohue), Nevin III a los limitados a capa subserosa sin infiltrar hígado (infiltración hepática contigua en la modificación de Donohue), Nevin IV a los que afectan al ganglio cístico (afección ganglionar (+) en modificación de Donohue) y Nevin V con infiltración hepática directa o metástasis a distancia (metástasis hepática a otros órganos en la modificación de Donohue) ¹².

El inconveniente de esta clasificación es que no diferencia los tumores que invaden capa muscular sin extenderse a hígado y los tumores con mínima (<2cm) o extensa (>2cm) invasión hepática, una diferenciación determinante de cara al diagnóstico ¹².

1.8 Tratamiento

La resección completa de la vesícula biliar con márgenes libres (R0) supone la única opción curativa de los pacientes con cáncer de vesícula biliar ¹⁵. Sin embargo, debido al hecho de que la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad avanzada a la hora del diagnóstico, tan solo un tercio serán candidatos de cirugía ¹. En los pacientes con un cáncer en Estadio Tis y T1a, puede ser suficiente con una colecistectomía simple, con una supervivencia a largo plazo cercana al 100% ¹⁵.

En los pacientes con Estadios T2 y superiores, se ha asociado a un aumento de la supervivencia la realización de colecistectomía radical con resección en bloque del parénquima hepático adyacente, con segmentos IVB y V, acompañada de linfadenectomía (de los ganglios linfáticos portales, ganglios del ligamento gastrohepático y ganglios de la región gastroduodenal, no siendo necesaria la resección de la vía biliar) para asegurar unos márgenes negativos (R0) libres de enfermedad, pudiendo ampliarse en función del estadio de la enfermedad, la localización, profundidad, proximidad a órganos vecinos del tumor y la experiencia del cirujano a expensas de aumentar la morbilidad postoperatoria ¹⁵. Por otro lado, en los Estadios T1b podría optarse por cualquiera de

las dos opciones, al no haber demostrado ninguna de las dos técnicas superioridad en términos de supervivencia a largo plazo ^{16,17}.

Aunque existen pocos datos respecto a la terapia adyuvante tras la resección quirúrgica, algunos estudios sugieren que el uso de quimioterapia aumentaría de forma significativa la supervivencia, aunque cada caso requeriría tratamiento individualizado ^{16,17}.

Sin embargo, la cirugía solo posee potencial curativo en caso de enfermedad local o regional no avanzada. En los casos con presencia de ganglios linfáticos a distancia y/o enfermedad metastásica (Estadios IVB, con metástasis hepáticas, obstrucción de la vena porta o arteria hepática, ganglios celíacos o paraaórticos), además de aquellos con una mala calidad de vida, la enfermedad se considera irreseccable y la cirugía no supone una opción terapéutica curativa. En estos casos, se recomienda un abordaje clínico acompañado o no de quimioterapia (basado en Fluoropirimidina o Gemcitabina), pudiendo practicarse intervenciones de carácter paliativo, como el drenaje biliar en caso ictericia ^{16,17}.

Por último, en caso de diagnóstico preoperatorio de una masa en la vesícula biliar sospechosa de malignidad mediante técnicas de imagen o en un paciente con clínica de ictericia, se recomienda realizar una colecistectomía por vía laparotomía (con el fin de evitar la diseminación de la enfermedad a través del trayecto de los puertos laparoscópicos) con resección hepática de los segmentos IVB y V acompañada de linfadenectomía, habiendo sido confirmado el diagnóstico de forma intraoperatoria sin ser necesaria una biopsia previa ^{1,16}.

1.9 Pronóstico

El pronóstico del cáncer de vesícula biliar es malo, debido a la presentación avanzada del mismo en la mayoría de los pacientes. La supervivencia media a los 5 años es menor del 5% y la supervivencia media global de 6 meses ¹². Los principales factores determinantes de la supervivencia son el diagnóstico precoz de la enfermedad y su manejo quirúrgico ^{1, 9, 14, 15, 16 17}.

La "American Joint Committee on Cancer" analizó una muestra de 10.705 pacientes con cáncer de vesícula biliar tratando de determinar la tasa de supervivencia observada. Según sus resultados, ilustrados en la [Figura 1](#), en los pacientes diagnosticados de Estadio 0, al año la tasa de supervivencia disminuyó a un 87%, a los dos años se redujo al 81%, tasa que se mantuvo durante los años 3, 4 y 5 de seguimiento ¹³.

Los pacientes diagnosticados de cáncer de vesícula biliar en Estadio I, al primer año presentaron una supervivencia del 77%, del 66% al segundo año, del 59% al tercero, del 54% al cuarto y del 50% al quinto año ¹².

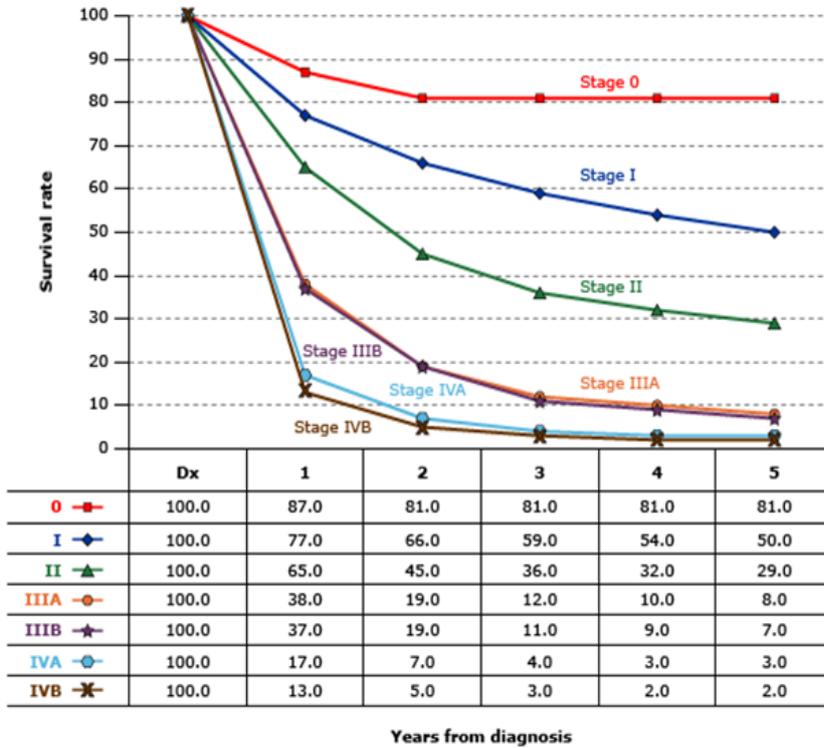
Los pacientes con una Estadio II al diagnóstico, disminuyeron su supervivencia a un 65% el primer año, 45% el segundo año, 36% el tercer año, 32% el cuarto y 29% el quinto año ¹².

Respecto a los pacientes diagnosticados de Estadio IIIA, su tasa de supervivencia descendió al 38% el primer año, 19% el segundo, 12% el tercero, 10% el cuarto y 8% el quinto ¹².

La tasa de supervivencia de los pacientes con Estadio IIIB al diagnóstico se redujo al 37% el primer año, 19% el segundo. 11% el tercero. 9 % el cuarto y 7% el quinto ¹².

Por su parte, los pacientes con Estadio IVA, disminuyeron su tasa de supervivencia al 17% el primer año, 7% el segundo año, 4% el tercero y 3% el cuarto y quinto año ¹².

Por último, aquellos diagnosticado de cáncer de vesícula biliar en Estadio IVB, su tasa de supervivencia cayó a un 13% el primer año, 5% el segundo, 3% el tercero y 2% el cuarto y quinto año ¹³.



[Figura 1] Tasas de supervivencia observadas en 10.705 casos de cáncer de vesícula biliar

Fuente: Fuente: AJCC. Gallbladder. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer: 2010. p. 211-7.

2) OBJETIVO

El objetivo primario de este trabajo es calcular la tasa de incidencia y supervivencia del cáncer de vesícula biliar y describir el manejo clínico real de estos pacientes en nuestro medio.

Como objetivo secundario, evaluar distintos factores de riesgo y su papel en el desarrollo de cáncer de vesícula biliar, centrándonos en el papel de la aspirina a dosis baja.

3) MATERIAL Y MÉTODOS

· Diseño de estudio

Se realizó un estudio multicéntrico, observacional, descriptivo, retrospectivo, incluyendo todos los pacientes diagnosticados de cáncer de vesícula biliar en un periodo de 10 años, comprendido entre 1 de Enero de 2.006 y 31 de Diciembre de 2.015, en los Sectores de Salud Zaragoza II y III detectados desde el "Departamento de Bioestadística del Hospital Clínica Universitario" y el "Departamento de Bioestadística del Gobierno de Aragón", a través del registro hospitalario del "Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)" y la "Base de Datos de Anatomía Patológica (PAT-Win®)".

Por otro lado, para evaluar distintos factores de riesgo y su papel en el desarrollo de cáncer de vesícula biliar y determinar el efecto del consumo crónico de aspirina a dosis bajas en el desarrollo de cáncer de vesícula biliar, se realizó un estudio caso-control en el que se incluyeron dos controles ajustados por sexo, edad y fecha de ingreso por cada caso.

· Población a estudio

La búsqueda de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Vesícula Biliar se realizó de la siguiente manera:

- 1.- A través del CMBD se detectaron todos los pacientes que fueron dados de alta durante el periodo estudiado con diagnóstico primario o secundario de Carcinoma de Vesícula.
- 2.- A través de la base de datos de anatomopatológicos (PatWin®) se realizó una búsqueda exhaustiva de los diagnósticos anatomopatológicos coincidentes con carcinoma entre el total de colecistectomías realizadas durante el periodo del estudio.

Finalmente fueron incluidos un total de 148 pacientes con diagnóstico clínico, radiológico y/o anatomopatológico confirmatorio de cáncer de vesícula biliar.

En el estudio caso-control se incluyeron un total de 148 casos, y 296 controles.

· Variables a estudio

De las Historias Clínicas de estos 148 casos se analizaron variables clínicas y relacionadas con el tratamiento de la enfermedad, presentándose los resultados en función de las variables sexo (variable cualitativa nominal dicotómica), edad en el momento del diagnóstico (variable cuantitativa continua), estadio TNM según la clasificación del "American Joint Committee of Cancer" y tratamiento recibido (uso de cirugía, quimioterapia o sin tratamiento) indicando, en su caso, si fue un diagnóstico incidental.

Para el estudio caso-control, se estudió el consumo de diversos fármacos por parte de los pacientes, centrándonos en el consumo de aspirina a dosis bajas (variable cualitativa dicotómica).

Los resultados se presentaron en gráficos, comparando y analizando los resultados. No se tuvieron en cuenta los diferentes tipos histológicos.

· Análisis estadístico

Para hallar la incidencia, se calculó la tasa de incidencia cruda y ajustada por edad (IAE) (casos/100.000personas/año) sobre el total de la población diana (n = 711.139). Para calcular dicha tasa se solicitaron las pirámides poblacionales de 18 grupos de edad al servicio de Bioestadística del Gobierno Aragón, ajustándolas de modo directo.

A continuación, se realizó un estudio univariante de supervivencia, con el método de Kaplan-Meier.

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes. Las cuantitativas continuas se reportaron como media \pm DE o mediana (IQR) según su distribución. Para el estudio de los factores de riesgo se estudió la asociación a través de un test de Chi-cuadrado o test de Fisher y los resultados significativos se incluyeron en un modelo de regresión logística binario. Se estableció el nivel de significación estadística para valores de $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa estadístico IBM® SPSS Statistics® (versión 22.0).

4) RESULTADOS

Del total de los 148 casos evaluados, 111 casos fueron mujeres (75%), con un sex ratio de 0'33 y una media de edad de 78'4 años (70'3-84'2), tal y como se refleja en la [Tabla 6](#).

Por otro lado y en función del Estadio TNM al diagnóstico, se obtuvieron los siguientes resultados: 10/148 casos (6'8%) de Estadio I, 21/148 casos (14'4%) Estadio II, 32 casos (21'9%) Estadio IIIA, 7 casos (4'8%) Estadio IIIB, 17 casos (11'6%) Estadio IVA, y 59 casos (40'4%) Estadio IVB [Tabla 6].

El tratamiento recibido fue quirúrgico en 77 casos (52'5%), siendo un hallazgo incidental en 50 de estas (64'9% de las intervenciones quirúrgicas), y quimioterapia en 16 casos (11%) [Tabla 6].

Al analizar la incidencia del cáncer de vesícula biliar, respecto a la población total (n=711.139) la incidencia cruda se estimó de 2.08 (IC (95%) = 1'75-2'42) y la incidencia ajustada por edad de 1'08 (IC (95%) = 0'91-1'26). En los hombres (n = 350.809), la incidencia cruda fue de 1'05 (IC (95%) = 0'71-1'39) y la incidencia ajustada por edad de 0'65 (IC (95%) = 0'44-0'85). En las mujeres (n = 360.330), por el contrario, la incidencia cruda ascendió a 3'08 (IC (95%) = 2'51-3'65) y la incidencia ajustada por edad a 1'42 (IC (95%) = 1'15-1'68) [Tabla 7](#).

Variable	N (%)
Mujeres	111 (75%)
Edad (media e IQR)	78.4 (70.3-84.2)
TNM	
I	10 (6.8%)
II	21(14.4%)
IIIA	32 (21.9%)
IIIB	7 (4.8%)
IVA	17 (11.6%)
IVB	59 (40.4%)
Tratamiento recibido	
Cirugía	77 (52.5%)
Hallazgo incidental	50 (64.9% de las IQ)
Quimioterapia	16 (11%)

[Tabla 6] Características generales de la población

Fuente: evaluación propia.

Incidencia	Cruda (IC 95%)	Ajustada por edad (IC95%)
Población total (n=711.139)	2.08 (1.75 – 2.42)	1.08 (0.91 – 1.26)
Hombres (n=350.809)	1.05 (0.71 – 1.39)	0.65 (0.44 – 0.85)
Mujeres (n=360.330)	3.08 (2.51 – 3.65)	1.42 (1.15 – 1.68)

[Tabla 7] Incidencia cruda y ajustada por edad

Fuente: evaluación propia.

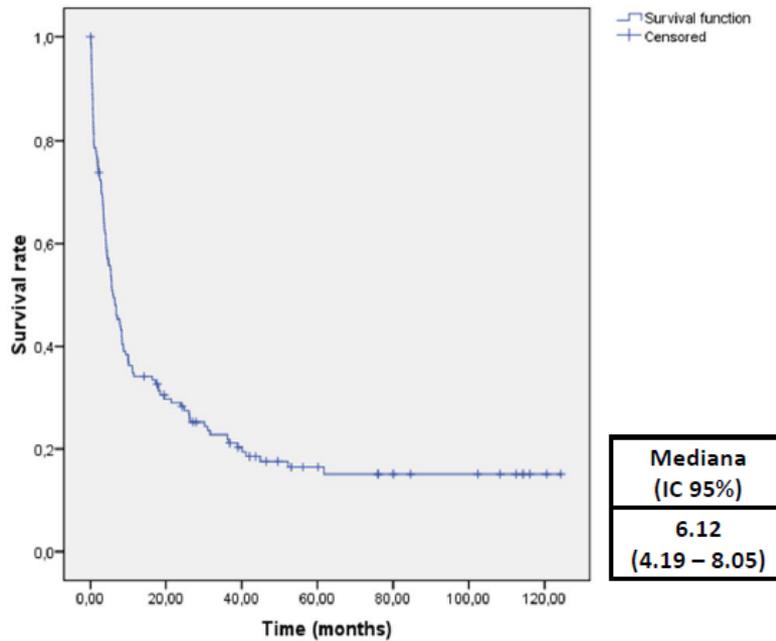
Por último, la tasa de supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de vesícula biliar disminuyó a lo largo del seguimiento, de un 34'8% el primer año, un 28'3% el segundo año, 22'8% el tercer año, 17'6% el cuarto año y un 16'5 % el quinto año [Tabla 8](#).

Respecto a la supervivencia global, la mediana fue de 6'12 meses (IC (95%) = 4'19-8'05) [\[Figura 2\]](#).

1 año: 34.8%	4 años: 17.6%
2 años: 28.3%	5 años: 16.5%
3 años: 22.8%	

[Tabla 8] *Tasa de Supervivencia*

Fuente: evaluación propia.

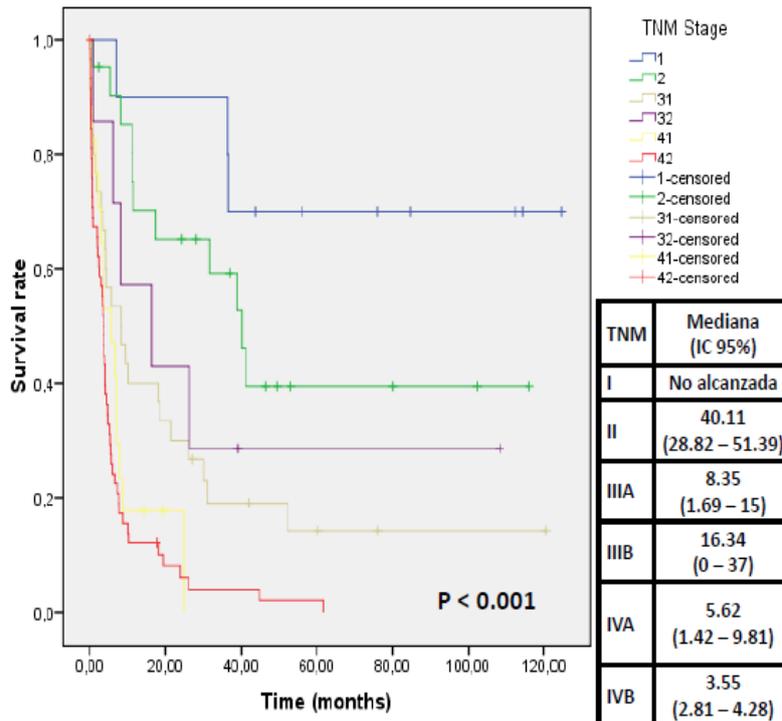


[Figura 2] *Supervivencia global*

Fuente: evaluación propia.

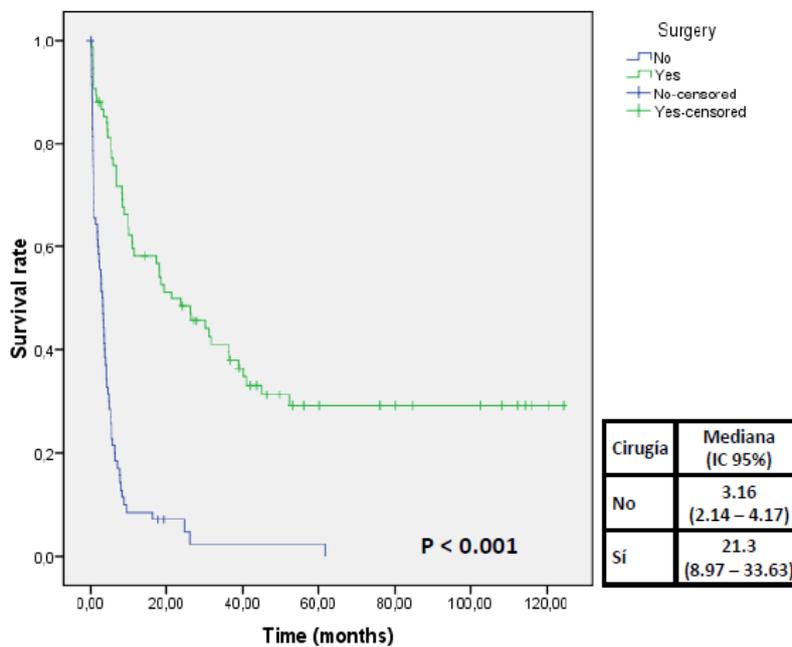
Según el estadio TNM de los pacientes, la mediana de la tasa de supervivencia no fue alcanzada en los pacientes con Estadio I, se calculó de 40'11 meses (IC (95%) = 28'82-51'39) en los pacientes diagnosticados de Estadio II, de 8.35 meses (IC (95%) = 1'69-15) en pacientes diagnosticados de Estadio IIIA, 16'34 meses (IC (95%) = 0-37) en pacientes diagnosticados de Estadio IIIB, 5'62 meses (1'42-9'81) (IC95%) en pacientes diagnosticados de Estadio IVA y 3.55 meses (IC (95%) = 2'81-4'28) en pacientes diagnosticados de Estadio IVB [\[Figura 3\]](#).

Al valorar la actitud terapéutica tomada en estos pacientes, la mediana de la tasa de supervivencia fue de 3'15 meses (IC (95%) = 2'14-4'17) en aquellos pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico y de 21'3 meses (IC (95%) = 8'97-33'63) en los que fueron intervenidos quirúrgicamente [\[Figura 4\]](#).



[Figura 3] Supervivencia según estadio TNM

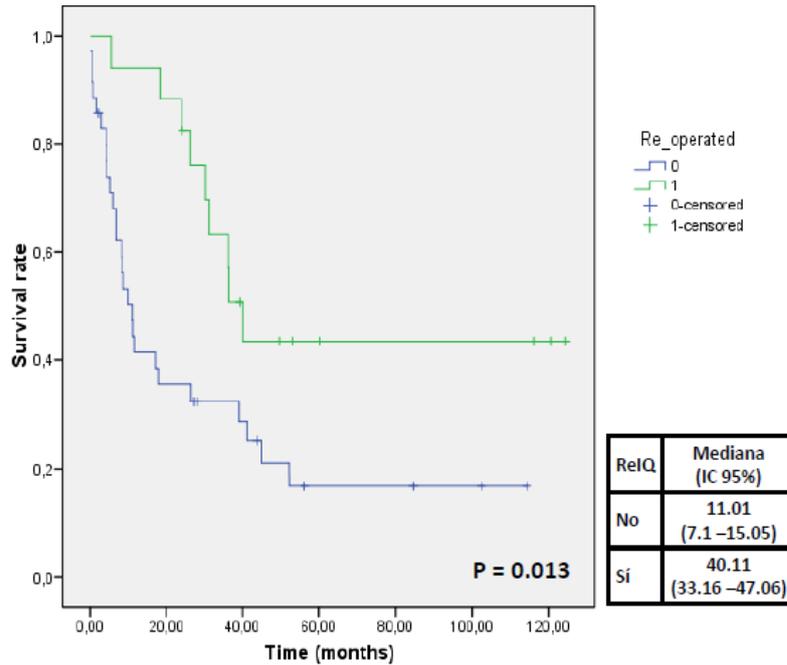
Fuente: evaluación propia.



[Figura 4] Supervivencia según tratamiento quirúrgico

Fuente: evaluación propia.

Respecto a la supervivencia de los pacientes que fueron diagnosticados de cáncer de vesícula biliar de forma incidental, la mediana de la tasa de supervivencia en aquellos que no fueron re-intervenidos fue de 11'01 meses (IC (95%) = 7'1-15'05), mientras que en los que sí fueron re-intervenidos esta ascendió a 40'11 meses (IC (95%) = 33'16-47'06) [Figura 5].



[Figura 5] Supervivencia según re-intervención tras diagnóstico incidental

Fuente: evaluación propia

A raíz de estos resultados, un estadio TNM precoz al diagnóstico ($p < 0.001$), la realización de tratamiento quirúrgico ($p < 0.001$) y re-intervenir en caso de hallazgo incidental ($p = 0.013$) se asociaron de forma significativa con mejor supervivencia.

Por otro lado, respecto al estudio caso-control realizado para evaluar distintos factores de riesgo y su papel en el desarrollo de cáncer de vesícula biliar, se reportó, en relación con el consumo de aspirina a dosis bajas, que un 26.01% de los controles y solo un 14.89% de los pacientes diagnosticados de cáncer de vesícula biliar la tomaban de forma crónica (OR 0.49, IC (95%) = 0.29-0.84, $p = 0.009$).

5) DISUCIÓN

Al igual que se ha observado en la mayoría de los trabajos anteriores ^{1-4, 7, 9, 12, 14-17}, este estudio confirma la tendencia que señala que el cáncer de vesícula biliar es más frecuente en mujeres de edad avanzada. Al analizar los 148 casos con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar, observamos que 111 corresponden a mujeres y tan solo 37 hombres. Al igual que reflejan los datos disponible a nivel mundial, en nuestro medio la incidencia Estandarizada por Edad -ASR- de este tipo de cáncer está aumentada en el sexo femenino (1'42, IC (95%) = 1'15-1'68) en mujeres frente a 0'65 (IC (95%) = 0'44-0'85) en varones), con un sex ratio de 0'33, una diferencia más acusada aún a la presentada en nuestro país de acuerdo con los datos de GLOBOCAN 2012 ³, que reflejaban un sex ratio de 0'76.

Los resultados de nuestro estudio también se ajustan a los datos epidemiológicos disponibles ^{1, 2, 7, 12, 14, 15} respecto a la edad media de presentación de la enfermedad, que resulta de 78'4 años (70'3-84'2), correspondiendo con el segundo pico de incidencia de la enfermedad, de acuerdo con los datos publicados previamente por Goetze y colaboradores ¹.

En cuanto a la incidencia, se detectaron un total de 148 casos en un total de población diana de 711.139 personas, calculando una incidencia cruda de 2'08 (IC (95%) = 1'75-2'42) y 1'08 Estandarizada por Edad (0'91-1'26). Si comparamos estos datos con los analizados por GLOBOCAN 2012 ³ de los últimos cinco años, esta es inferior a la referida según los datos de nuestro país (incidencia de 2.002, 1'7 Estandarizado por Edad -ASR-) y mucho menor a la presentada a nivel mundial (incidencia 178.101, 2'2 Estandarizado por Edad -ASR-).

La mediana de la tasa supervivencia global fue de 6'12 meses (IC (95%) = 4'19-8'05). Se trata por tanto de una enfermedad con un mal pronóstico, tal y como demuestran la mayoría de los estudios, con unas tasas de supervivencia reducidas ^{1, 2, 7-9, 12, 14-17}. Al analizar estos datos a lo largo del tiempo, podemos objetivar también como, en el seguimiento de la enfermedad, la tasa de supervivencia disminuyó progresivamente, de un 34'8% el primer año hasta un 16'5% el quinto año.

En referencia al estadio, nuestro estudio también se ajusta a los datos epidemiológicos que afirman que gran parte de los cánceres de vesícula biliar se diagnostican de forma tardía ^{1, 2, 7-9, 12, 14-17}, encontrándose la mayoría de los casos diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad (52% en Estadios IVA y IVB) en los que la tasa de supervivencia es significativamente baja.

De esta forma, la supervivencia de los pacientes se redujo de forma significativa ($p < 0'001$) a medida que aumentaba el estadio de la enfermedad al diagnóstico (desde 40'11 meses (IC (95%) = 28'82-51'39) en el Estadio II hasta 3'55 meses (IC (95%) = 2'81-4'28) en Estadio IVB), a excepción del Estadio IIIB, con una tasa de supervivencia superior al Estadio IIIA. La mayor supervivencia se alcanzó en los pacientes diagnosticados de Estadio I, en los que la mediana no se alcanzó, coincidiendo los resultados de algunos estudios en los que la supervivencia de estos pacientes era cercana al 100% ^{12, 17, 18-21}.

Estos datos coinciden con los presentados en la mayoría de la literatura ^{1, 2, 7, 9, 14, 15, 17}, como el estudio de la "American Joint Committee on Cancer" (en el que tasa de supervivencia disminuía progresivamente a medida que aumentaba el estadio y la evolución de la enfermedad - de un 87% en los pacientes diagnosticados de Estadio 0 el primer año a un 81% al final del seguimiento y de 13% a 2% en el caso de aquellos diagnosticados de estadio IVB) ¹³.

Así, tal y como nuestro estudio demuestra, cuanto mejor diferenciado sea el tumor y por tanto menor sea el grado de infiltración de la pared y diseminación de la enfermedad, es decir, menor sea el estadio de la enfermedad a la hora del diagnóstico, mayor es su resecabilidad y, por tanto, mejor su pronóstico. Es por ello que resulta esencial diagnosticar este cáncer de forma precoz, ayudándonos de las herramientas diagnósticas que sean precisas, con el fin de conseguir un abordaje quirúrgico específico y determinante a la hora de establecer el pronóstico del paciente.

Respecto al tratamiento recibido, en nuestra muestra de paciente la cirugía (colecistectomía con resección con bordes libres) fue el método de elección, utilizado en 77 casos (52'5%), mientras que tan solo 16 de los casos (11%) recibieron quimioterapia como tratamiento; lo que demuestra, tal y como se ha documentado en gran parte de las series ^{1, 12, 14-17}, que la primera línea de tratamiento sigue siendo la cirugía.

También se objetiva una clara superioridad de cara al pronóstico del tratamiento quirúrgico frente a otras opciones terapéuticas, hecho ya referido en otros trabajos ^{1, 9, 14-17}, al presentar los casos que fueron sometidos a intervención quirúrgica tasas de supervivencia claramente superiores a los de aquellos pacientes no intervenidos [21'3 meses (IC (95%) = 8'97-33'63) frente a 3'15 meses (IC (95%) = 2'14-4'17)] de forma significativa ($p < 0'001$).

Por otro lado, un dato a destacar es que, aunque el cáncer de vesícula es una enfermedad de baja incidencia, múltiples estudios han descrito que su hallazgo incidental en el trascurso de una intervención laparoscópica por una patología biliar benigna es frecuente ^{1, 2, 14-17}. En nuestra muestra, 50 casos se diagnosticaron de forma incidental [un 33'8% del total, lo que supone un 0'6% del total de colecistectomías realizadas ($n = 8.333$)], tan solo después del estudio anatomopatológico posterior de la pieza reseca.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes diagnosticados de forma incidental, a pesar de representar gran parte de los casos diagnosticados, no se manejan de forma adecuada posteriormente, aunque existe evidencia de que la realización de una re-resección ha demostrado resultados beneficiosos en diversas series ^{1, 14, 16, 17, 18, 19}. De hecho, en nuestra muestra, aunque la supervivencia fue considerablemente mayor de forma significativa ($p = 0'013$) en los pacientes sometidos a una re-intervención quirúrgica con resección en bloque del parénquima hepático adyacente de segmentos IVB y V y linfadenectomía [40'11 meses (IC (95%) = 33'16-47'06) en los casos re-intervenidos, frente a 11'01 meses (IC (95%) = 7'1-15'05) en los no re-intervenidos], tan solo en 17 (34%) se optó por ampliar la cirugía para asegurar resultados curativos. Coincidiendo con los resultados del estudio de Watson y colaboradores ²⁰, esto debería realizarse incluso en estadios T1b y T2, al ser frecuente el hallazgo de enfermedad residual post-colecistectomía, lo cual se asocia de forma significativa con un peor pronóstico

Por todo ello, y teniendo en cuenta la importancia del estadio precoz al diagnóstico, la realización electiva de tratamiento quirúrgico y los mejores resultados al realizar re-intervención en caso de hallazgo incidental (factores que han demostrado su asociación estadísticamente significativa con

una mejor supervivencia: ($p < 0'001$), ($p < 0'001$) y ($p = 0'013$) respectivamente), toda pieza quirúrgica obtenida de una colecistectomía por enfermedad biliar debería ser sometida a un exhaustivo examen anatomopatológico y, ante el hallazgo incidental de un cáncer de vesícula, parece indicado realizar una re-intervención para realizar una cirugía radical con intención curativa, si así está indicado, actuando en función del estadio de la enfermedad y con el fin de mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Por último, respecto al estudio de los posibles factores de riesgo y su papel en el desarrollo de cáncer de vesícula biliar, todas las series revisadas coinciden al identificar los principales factores de riesgo implicados en la patogenia de esta enfermedad (incluyendo la edad avanzada, la colelitiasis, la infección crónica por *Salmonella typhi* y otras infecciones crónicas de la vesícula biliar, la obesidad y el sobrepeso o factores exógenos como el tabaco^{1, 2, 6- 10, 12, 14- 17}). Por otro lado, existen datos en la literatura a cerca de el efecto de la toma crónica de aspirina a dosis bajas en la reducción de la incidencia de un gran número de cánceres digestivos (incluyendo cáncer de colon, páncreas, colangocarcinoma, etc...) y en la reducción del desarrollo de metástasis. No existen, hasta la fecha, datos claros a cerca del efecto de aspirina en el cáncer de vesícula. En nuestro estudio los resultados establecieron que el consumo crónico de aspirina a dosis bajas era significativamente mayor en el grupo control que en los casos diagnosticados de cáncer de vesícula [26'01% en los control frente a 14'89% en los casos, OR 0'49, IC (95%) = 0'29-0'84, $p = 0'009$], constituyendo, por tanto, un factor protector. Estos hallazgos concuerdan con la evidencia disponible, que demuestra la disminución de la mortalidad secundaria a diversos cánceres en los pacientes que toman aspirina a dosis bajas diaria de forma crónica, un beneficio que aumentaba de forma proporcional con el tiempo de consumo²¹.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, podemos incluir las limitaciones intrínsecas a un estudio retrospectivo, con la posible pérdida de casos en el análisis y sesgos de inclusión. Sin embargo, para intentar minimizarlas diseñamos un estudio multicéntrico incluyendo una población diana importante, realizando una búsqueda exhaustiva en dos bases de datos distintas para evitar la pérdida de casos. Dentro del estudio caso-control cabe destacar que no contamos con el tiempo exacto de toma de aspirina en casos y controles (aunque la aspirina a dosis baja suele ser un fármaco de toma crónica), sin embargo el resultado obtenido posee una potencia estadística importante que nos hace pensar en que el efecto es real.

En definitiva, en el cáncer de vesícula biliar un diagnóstico precoz permite un abordaje correcto de la enfermedad y mejora el pronóstico. Sin embargo, su diagnóstico en fases iniciales es difícil y a día de hoy la mayoría de los casos se diagnostican sólo cuando el tumor es ya irreseccable quirúrgicamente. También es frecuente, que se diagnostique en el transcurso del estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica reseca en una colecistectomía programada por colelitiasis u otro proceso biliar benigno. Todo esto nos indica la importancia de revisar los estudios anatomopatológicos de manera exhaustiva, dado que esto nos permitirá en la mayoría de los casos detectar cánceres en estadio precoz que se beneficiarían de un tratamiento quirúrgico posterior con intención curativa y se asociaría a una mayor supervivencia.

6) CONCLUSIONES

1. Según nuestro estudio, el carcinoma de vesícula biliar presenta una baja incidencia en nuestro medio [1'08 ASR (IC (95%) = 0'91-1'26)].
2. El Carcinoma de vesícula fue significativamente más frecuente en mujeres de edad avanzada [incidencia de 1'42 , IC (95%) = 1'15-1'68 en mujeres frente a 0'65 (IC (95%) = 0'44-0'85) en varones] con un sex ratio de 0'33 y una media de edad de aparición de 78'4 años (70'3-84'2).
3. El tratamiento del cáncer de vesícula biliar fue principalmente quirúrgico, al demostrar tasas de supervivencia superiores al resto de opciones terapéuticas [supervivencia de 21'3 meses (IC (95%) = 8'97-33'63) frente a 3'15 meses (IC (95%) = 2'14-4'17)]. Este, sin embargo, no resulta eficaz, en estadios avanzados que se consideran irreseccables, en los que puede optarse por el uso de quimioterapia así como un abordaje paliativo.
4. El pronóstico vital fue limitado, debido a que en un porcentaje elevado de los pacientes se diagnosticó en estadios avanzados (52% en Estadios IVA y IVB), donde no fue posible realizar tratamiento quirúrgico.
5. La supervivencia global fue de 6'12 meses (IC (95%) = 4'19-8'05), siendo el estadio de la enfermedad al diagnóstico, el tiempo de evolución de la enfermedad y el tratamiento adecuado los factores que más influyeron en la supervivencia [asociación de ($p < 0'001$) en el caso de un estadio precoz al diagnóstico, ($p < 0'001$) en caso de realizar cirugía y ($p = 0'013$) si se re-interviene en caso de diagnóstico incidental].
6. Muchos de los casos de cáncer de vesícula biliar se diagnosticaron de forma incidental (33'8%, un 0'6% del total de colescistectomías) y la mayoría de los pacientes no se manejaron de forma adecuada posteriormente [tan solo 17 (34%) fueron re-intervenidos, aumentando la supervivencia a 40'11 meses (IC (95%) = 33'16-47'06), frente a 11'01 meses (IC (95%) = 7'1-15'05) en los no re-intervenidos)].
7. El consumo crónico de aspirina a dosis bajas supuso un factor protector en el desarrollo de cáncer de vesícula biliar [OR 0'49, IC (95%) = 0'29-0'84, $p = 0'009$].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol.* 2015;21(43):12211-7.
2. de la Cruz J, Hidalgo LA, Feliu J, Admella C, Muns R, del Bas M, et al. Gallbladder adenocarcinoma: tumoral staging, histological prognostic factors and survival. *Cir Esp.* 2005;77(1):18-21.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, acceso en 01/05/2017.
4. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133-45.
5. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for gallbladder cancer across the world. *HPB (Oxford).* 2008;10(5):327-31.
6. Ryu S, Chang Y, Yun KE, Jung H-S, Shin JH, Shin H. Gallstones and the Risk of Gallbladder Cancer Mortality: A Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(10):1476-87.
7. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba II et al. Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2001;51(6):349-64.
8. Nagaraja V, Esllick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(8):745-50.
9. Tan W, Gao M, Liu N, Zhang G, Xu T, Cui W. Body Mass Index and Risk of Gallbladder Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2015;7(10):8321-34.
10. Aune D, Vatten LJ, Boffetta P. Tobacco smoking and the risk of gallbladder disease. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:643-53.
11. Guo P, Xu C, Zhou Q, Zhou J, Zhao J, Si Z, et al. Number of parity and the risk of gallbladder cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):1087-96.
12. Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC. Gallbladder Cancer in the 21st Century. *J Oncol.* 2015;2015:967472.

13. AJCC. Gallbladder. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer: 2010. p. 211-7.
14. Miyakawa S, Ishihara S, Takada T, Miyazaki M, Tsukada K, Nagino M, et al. Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(1):7–14.
15. Reid KM, Medina AR-D la, Donohue JH. Diagnosis and Surgical Management of Gallbladder Cancer: A Review. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(5):671-81.
16. Hueman MT, Vollmer CM, Pawlik TM. Evolving Treatment Strategies for Gallbladder Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2101-15.
17. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams TA, Are C, Bloomston PM, Chang DT, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(8):1152-82.
18. Cavallaro A, Piccolo G, Di Vita M, Zanghi A, Cardia F, Di Mattia P et al. Managing the incidentally detected gallbladder cancer: algorithms and controversies. *Int J Surg.* 2014;12(2):108-19.
19. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A, Pruvot FR et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg.* 2011;35(8):1887-97.
20. Watson H, Dasari B, Wyatt J, Hidalgo E, Prasad R, Lodge P, et al. Does a second resection provide a survival benefit in patients diagnosed with incidental T1b/T2 gallbladder cancer following cholecystectomy? *HPB (Oxford).* 2017;19(2):104-7.
21. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet.* 2011;377(9759):31-41.

