

Carcinoma adenoescamoso y epidermoide de la vesícula biliar

Paul Eduardo Lada^a, Bruno Taborda^a, Martín Sánchez^a, Juan Tommasino^a, Fernando Franco Rosso^a, Luis Gramática^a, Jesús Alecha Gil^b y Miguel Echenique Elizondo^b

^aHospital Nacional de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba. Argentina.

^bDepartamento de Cirugía. Hospital Donostia. Universidad del País Vasco. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Resumen

Introducción. El cáncer adenoescamoso y epidermoide o escamoso de vesícula biliar se considera una neoplasia de mal pronóstico, generalmente diagnosticado en etapas avanzadas, fundamentalmente por la escasa repercusión clínica en estadios iniciales.

Material y método. Diseño: retrospectivo observacional. Se presenta a 5 pacientes con cáncer escamoso o adenoescamoso de vesícula biliar (2 mujeres y 3 varones, con una edad promedio de 71 [intervalo, 68-75] años). Todos presentaron dolor abdominal, náuseas, vómitos y pérdida de peso variable entre 4 y 8 kg. Uno de ellos ingresó por un cuadro de colecistitis aguda. Ninguno presentó ictericia. Todos tenían litiasis vesicular.

Resultados. Los 5 pacientes fueron intervenidos. A 3 de ellos se les realizó una colecistectomía ampliada, a 1 paciente, una colecistectomía más drenaje biliar y a otro, *bypass* cólico más colecistostomía. La anatomía patológica puso en evidencia en 2 un carcinoma epidermoide y en 3, carcinoma adenoescamoso. Del total, a 2 se les realizó quimioterapia adyuvante. Todos los pacientes fallecieron dentro de los 6 meses siguientes a la intervención.

Conclusiones. En estas dos variantes histológicas de neoplasias, el tratamiento quirúrgico depende del grado de afección local y regional y de la extensión del tumor en el momento del diagnóstico.

Palabras clave: Cáncer. Adenoescamoso. Escamoso. Vesícula biliar.

ADENOSQUAMOUS AND SQUAMOUS CARCINOMA OF THE GALLBLADDER

Introduction. Squamous and adenosquamous carcinomas of the gallbladder have poor prognosis. Because these tumors are silent in the initial stage, they are generally diagnosed in advanced stages.

Material and method. We performed a retrospective observational study of five patients with squamous or adenosquamous carcinoma of the gallbladder. There were two women and three men with a mean age of 71 years (range, 68-75). All patients showed abdominal pain, nausea, vomiting, and weight lost (4-8 kg). One patient presented with acute cholecystitis. None of the patients had jaundice and all had gallstone disease.

Results. Surgery was performed in all patients. Extended cholecystectomy was performed in three patients, cholecystectomy and bile drainage in one patient, and colonic bypass and cholecystectomy in the remaining patient. Pathologic analysis revealed epidermoid carcinoma in two patients and adenosquamous carcinoma in three patients. Two patients were treated with adjuvant chemotherapy. All died within 6 months of surgery.

Conclusions. In both histological types of gallbladder carcinoma, treatment depends on the grade of local and regional invasion and tumor spread at diagnosis.

Key words: Adenosquamous. Epidermoid. Carcinoma. Gallbladder.

Introducción

El cáncer de la vesícula biliar es la neoplasia más frecuente del árbol biliar, ocupa el quinto lugar entre los tumores malignos del aparato digestivo y es el 1% de los cánceres en general¹. Esta enfermedad está considerada de mal pronóstico, generalmente diagnosticada en etapas avanzadas fundamentalmente por la escasa repercusión clínica en estadios iniciales o por un cuadro agudo,

Correspondencia: Dr. M. Echenique-Elizondo.
Departamento de Cirugía. UD de Medicina. Universidad del País Vasco.
Pl. Dr. Begiristain, 105. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España.
Correo electrónico: gepecelm@sc.ehu.es

Manuscrito recibido el 31-8-2006 y aceptado el 29-11-2006.

TABLA 1. Casos recogidos

| Caso | Sexo | Edad | Tipo histopatológico | Intervención | Tratamiento coadyuvante | Supervivencia |
|------|------|------|--------------------------------|---|-------------------------|---------------|
| 1 | M | 68 | Carcinoma escamoso infiltrante | Colecistectomía + resección en cuña + linfadenectomía | No | 6 meses |
| 2 | V | 72 | Carcinoma adenoescamoso | Colecistectomía + resección en cuña + linfadenectomía | 5-FU + leucovorín | 3 meses |
| 3 | M | 68 | Carcinoma escamoso | Colecistectomía + drenaje biliar | 5-FU + leucovorín | 3 meses |
| 4 | M | 75 | Carcinoma adenoescamoso | Colecistectomía | No | 2 meses |
| 5 | V | 73 | Carcinoma adenoescamoso | Colecistostomía, derivación cólica | No | 4 meses |

M: mujer; V: varón.

así como por los síntomas producidos por una rápida diseminación tumoral².

En cuanto a las variantes histológicas de estos tumores malignos, más del 80% son adenocarcinomas, y en el resto se incluyen otros tipos de lesiones como el adenocarcinoma mucinoso, el adenocarcinoma de células claras, el carcinoma de células escamosas o epidermoides y el carcinoma adenoescamoso, como también tumores endocrinos y tumores de células grandes y de células pequeñas³.

El hecho de haber tratado quirúrgicamente a 5 pacientes con cáncer de vesícula biliar, 3 de ellos por un carcinoma adenoescamoso y 2 por un carcinoma escamoso, nos ha motivado a presentarlos por su rareza histológica.

Material y método

Lugar de aplicación: Servicio de Cirugía General del Hospital Nacional de Clínicas (UNC); Hospital Donostia de San Sebastián, España.

Diseño: retrospectivo observacional. Casos intervenidos entre enero de 2001 y diciembre de 2005.

Se presenta a 5 pacientes con cáncer de vesícula biliar, 2 mujeres y 3 varones, con una edad promedio de 71 (intervalo, 68-75) años. Todos presentaron dolor abdominal, náuseas, vómitos y pérdida de peso variable entre 4 y 8 kg. Uno de ellos ingreso por un cuadro de colecistitis aguda. Ninguno presentó ictericia. Todos tenían litiasis vesicular (tabla 1 y figs. 1-5).

Discusión

La primera descripción sobre cáncer de vesícula fue realizada por Maximillian De Stoll⁴ en 1777 y la primera resección hepática de esta neoplasia fue llevada a cabo por Keen² en 1891. En 1924, Blalock³ consideró que la cirugía en estos pacientes sólo disminuía la supervivencia. Sin embargo, los conocimientos actuales sobre su comportamiento biológico y los avances en cirugía hepática han incidido en el papel del tratamiento quirúrgico de este tipo de enfermedades en casos seleccionados.

La incidencia del adenocarcinoma de la vesícula biliar aumenta su frecuencia a lo largo de la vida, a medida que la población crece en edad, y su máxima frecuencia se produce en la séptima década de la vida. Por el contrario, en el carcinoma de células escamosas o epidermoides, según la literatura³ su mayor incidencia es entre la cuarta y la sexta década de vida. Por otro lado, en relación con el sexo, su frecuencia es mayor en las mujeres, con una relación de 3:1 respecto a los varones^{5,6}.



Fig. 1. Masa vesicular polipoidea.

Con respecto a la distribución geográfica, la frecuencia de esta afección en Estados Unidos es de 2,5/100.000 habitantes, y especialmente frecuente en el estado de Nuevo México, donde hay una gran mayoría de residentes indígenas y puede aumentar al 8,5% de todos los cánceres diagnosticados⁷. Además, otros países con máxima incidencia están representados por Israel, Japón, México, Chile y Bolivia, en estos últimos tienen una mayor frecuencia en mujeres indígenas⁸⁻¹⁰.

Entre las probables causas etiológicas de esta enfermedad maligna, se ha mencionado en la literatura diferentes factores que pueden incrementar el riesgo en el cáncer de vesícula biliar. Entre ellos destacan los cálculos vesiculares, probablemente debido a la elevada incidencia de colelitiasis en la población general, los pacientes con quistes de colédoco que, además de ser una probable causa etiológica de esta neoplasia, aumenta las probabilidades de colangiocarcinoma de la vía biliar principal. Se ha mencionado también la unión anormal del conducto biliopancreático, los carcinógenos como el azotolueno y las nitrosaminas, los estrógenos, la vesícula en porcelana y los pólipos adenomatosos^{11,14-21}.

En un 80-90% de los cánceres de la vesícula biliar, a la anatomía patológica son adenocarcinomas, de los que las variantes más frecuentes son las formas papilar, nodular y tubular, tal vez con implicaciones pronósticas particulares cada uno de ellos⁴. Por otro lado, la frecuencia del carcinoma escamoso o epidermoide y el adenoescamoso es muy baja, menor del 10%, aunque puede llegar en algunas series al 12%⁴. El origen del carcinoma esca-

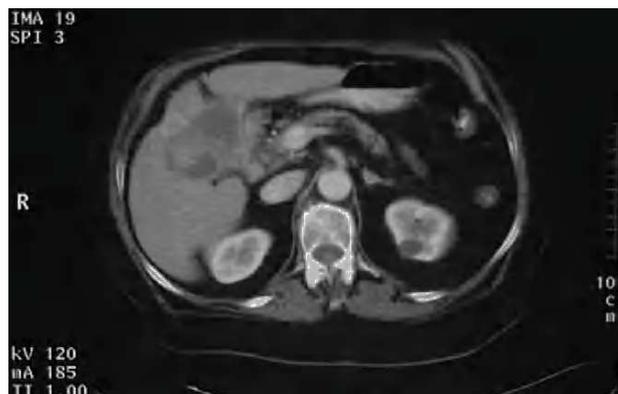


Fig. 2. Tomografía computarizada. Invasión hepática.

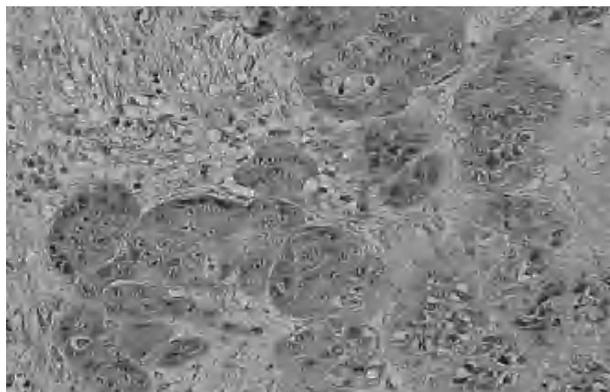


Fig. 4. Carcinoma escamoso (H-E, $\times 200$).

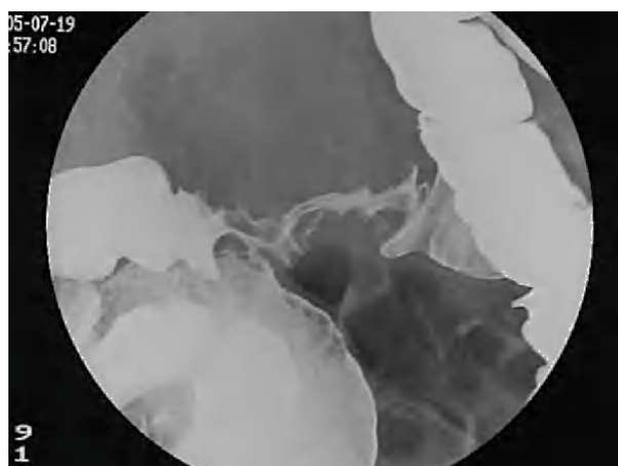


Fig. 3. Invasión de colon.



Fig. 5. Carcinoma adenoescamoso (H-E, $\times 100$).

moso no es claro, pero algunos autores^{22,23} aceptan que se originaría de una metaplasia escamosa preexistente en el epitelio vesicular, mientras que otros piensan que se originaría de una diferenciación escamosa de las células del adenocarcinoma²⁴⁻²⁶.

Se acepta desde un punto de vista histológico^{27,28} que el tiempo de duplicación celular del carcinoma escamoso es la mitad que el del adenocarcinoma, lo determina que el crecimiento de estas células escamosas puede superar y sustituir al adenocarcinoma. Este rápido crecimiento determina el comportamiento biológico de este tipo de lesiones, que produce una infiltración local y regional en forma difusa y una diseminación metastásica temprana²⁶. Debido a este hecho, estos tumores tienden a crecer en forma lateral a lo largo del lecho vesicular formando grandes masas infiltrantes que invaden el hígado y los órganos vecinos, tales como estómago, duodeno y colon transverso, por una invasión directa²⁹, hecho éste que fue corroborado en nuestras observaciones. Además, la mayoría de los autores coinciden en que estos tipos histológicos de tumor presentan una baja tendencia a las metástasis linfáticas y la diseminación peritoneal, pero que su existencia puede ser uno de los factores decisivos para un peor pronóstico^{30,31}.

Clínicamente, estos dos tipos histológicos de neoplasias se pueden presentar con dolor abdominal que puede ser atribuido a cólicos biliares o a cuadros de colecistitis aguda, como también con ictericia, masa palpable, hepatomegalia o ascitis; pero la mayoría de los carcinomas de vesícula son avanzados en el momento del diagnóstico y tienen peor pronóstico que el adenocarcinoma vesicular^{4,28}.

Desde el punto de vista del diagnóstico, la ecografía nos permitiría sospechar un carcinoma en este órgano, ante la presencia de una masa en la pared vesicular, una pared vesicular engrosada e irregular o una masa en forma de hongo en la pared vesicular³². Weiner et al³³ demostraron que la tomografía computarizada puede poner en evidencia los elementos anteriormente mencionados de la ecografía, además de la invasión directa de algún segmento del hígado, como fue observado en nuestras observaciones. Por otro lado, el hecho de observar una vesícula en porcelana aumenta las probabilidades de sospecha de malignidad en un 25%, y si además hay dilatación de la vía biliar intrahepática y extrahepática, esta sospecha va al 50%. La resonancia magnética aumentaría aún más la definición de esta enfermedad, pues permite identificar el grado de invasión hepática, la presencia de ganglios linfáticos y la afección de órganos vecinos³²⁻³⁴.

El tratamiento quirúrgico depende del grado de afectación local y regional, y la colecistectomía simple es el procedimiento en los casos de tumores localizados sin invasión de la serosa. La colecistectomía con la resección hepática en cuña del lecho vesicular o la resección directa hepática más la linfadenectomía del hilio hepático y del ligamento hepatoduodenal es el tratamiento de elección en los estadios más avanzados⁴.

La resección de órganos invadidos sólo está justificada en casos de lesión localizada sin metástasis o diseminación peritoneal. La hepatoduodenopancreatectomía fue propuesta por algunos autores japoneses como cirugía radical para tumores en estadio avanzado, y especialmente para el carcinoma escamoso y adenoescamoso debido al tipo de diseminación de estos tumores^{35,36}. Sin embargo, pensamos, al igual que Miyazaki et al³¹, que los beneficios a largo plazo todavía no han sido documentados satisfactoriamente en la literatura.

Dentro del tratamiento paliativo en el carcinoma de vesícula biliar, podemos citar los procedimientos descompresivos o *bypass* de los conductos biliares, ya sean percutáneos o quirúrgicos en pacientes con obstrucción del drenaje biliar, como también la derivación gástrica, entérica y/o cólica en los pacientes con obstrucción gastrointestinal, la cual se presenta en alrededor del 5% de los pacientes^{37,38}.

Pradeep et al³⁹ señalan que en estadios avanzados de la enfermedad la colecistectomía simple podría mejorar la supervivencia, procedimiento realizado en uno de nuestros pacientes; sin embargo, una colecistectomía no bien indicada somete al paciente a un riesgo innecesario de complicaciones y puede diseminar la enfermedad.

Se puede utilizar la radioterapia y la quimioterapia postoperatorias, aunque sus resultados son inconstantes y sólo paliativos^{3,30}.

Por otro lado, creemos, al igual que otros autores^{30,31}, que la extensión del tumor en el momento del diagnóstico es el parámetro más importante para determinar la supervivencia. De acuerdo con la bibliografía^{3,6}, la mayoría de estos pacientes con estas dos variantes histológicas de neoplasias fallecen alrededor de los 6 meses después del diagnóstico, con o sin cirugía. Sin duda que estos hechos refuerzan la idea del diagnóstico temprano como un importante parámetro para mejorar la sobrevida de los pacientes con cáncer escamoso o epidermoide y adenoescamoso de vesícula biliar⁴⁰⁻⁴².

Bibliografía

1. Sheinfeld W. Cholecystectomy and partial hepatectomy for carcinoma of the gallbladder with local liver extension. *Surgery*. 1947;22:48-58.
2. Lladó Garriga L, Torras Torra J, Figueras Felip J. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Barcelona: Médica Panamericana; 2005. p. 503-12.
3. Mingoli A, Brachini G, Petroni R, Antoniozzi A, Cavaliere F, Simoneilli L, et al. Squamous and adenosquamous cell carcinomas of the gallbladder. *J Exp Clin Cancer Res*. 2005;24:143-50.
4. De Stoll M. Rationis medenchi. En: Batavorun L, editor. *Nosocomio practico vindobonensi*. Amsterdam; 1788. p. 140-1.
5. Karasawa T, Itoh K, Komukai M, et al. Squamous cell carcinoma of the gallbladder. Report of two cases and review of literature. *Acta Pathol Jpn*. 1981;31:299-308.
6. Khaira HS, Award RW, Thompson AK. Squamous cell carcinoma of the gallbladder presenting with a biliary-colic fistula. *Eur J Surg Oncol*. 1995;21:581-2.
7. Pitt HA, Dooley WC, Yeo C, et al. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg*. 1995;1:11-36.
8. Albores SJ, Altamirano DM. [Some considerations in 9412 autopsies performed in the Mexico General Hospital]. *Gac Med Mex*. 1971;102:4-14.
9. Aretxabala X, Roa I, Araya JC, et al. Operative findings in patients with early forms of gallbladder cancer. *Br J Surg*. 1990;77:291-3.
10. Aretxabala X, Roa I, Burgos L, et al. Gallbladder cancer in Chile: A report in on 54 potentially resectable tumors. *Cancer*. 1992;69:60-5.
11. Aoki H, Sugaya H, Shimazu M. A clinical study on cancer of the bile duct associated with anomalous arrangements of the pancreaticobiliary duct system: analysis of 569 cases collected in Japan. *J Bile Tract Pancreas*. 1987;8:1539-51.
12. Falkson G, Mancintyre JM, Moertel CG. Eastern cooperative oncology group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer*. 1984;54:965-9.
13. Hasegawa R, Ogawa K, Takaba K, et al. 3,2'-Dimethyl-4-aminobiphenyl-induced gallbladder carcinogenesis and effects of ethinyl estradiol in hamsters. *Jpn J Cancer Res*. 1992;83:1286-92.
14. Koichi W, Masao T, Koji Y, et al. Carcinoma and polyps of the gallbladder associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci*. 1987;32:943-6.
15. Mancuso TF, Brennan MJ. Epidemiological consideration of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. *J Occup Med*. 1970;12:333-8.
16. Polk HC. Carcinoma and the calcified gallbladder. *Gastroenterology*. 1966;50:582-5.
17. Suda K, Miyano T, Konuma I, et al. An abnormal pancreatic-cholecho-ductal junction in cases of biliary tract carcinoma. *Cancer*. 1983;52:2086-8.
18. Tanaka K, Nishimura A, Yamada K, et al. Cancer of the gallbladder associated with anomalous junction of the pancreaticobiliary duct system without bile duct dilatation. *Br J Surg*. 1993;80:622-4.
19. Yamauchi S, Koga A, Matsumoto S, et al. Anomalous junction of pancreaticobiliary duct without congenital choledochal cyst: a possible risk factor for gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol*. 1987;82:20.
20. Kozuka S, Tsubone M, Yasui A, et al. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer*. 1982;50:2226-34.
21. Boswell JT, Helwing EB. Squamous cell carcinoma of the stomach. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1965;18:181-92.
22. Morrow CE, Sutherland DER, Florack G, et al. Primary gallbladder cancer: significance of subserosal lesions and results of aggressive surgical treatment and adjuvant chemotherapy. *Surgery*. 1983;94:713-20.
23. Houry S, Schlienger M, Hugurer M, et al. Gallbladder carcinoma: role of radiation therapy. *Br J Surg*. 1989;76:448-50.
24. Andrea C, Francesco C. Squamous-cell and non-squamous-cell carcinomas of the gallbladder have different risk factors. *Lancet Oncol*. 2003;393-4.
25. Charbit A, Malaise EP, Tubiana M. Relation between the pathological nature and the growth rate of human tumors. *Eur J Cancer*. 1971;7:307-15.
26. Del Pozo AC, De Battista S, Velasco D, Pianzola H, Rodriguez J. Epidermoid carcinoma of gallbladder: analysis of our casuistic. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2005;35:162-4.
27. Akatsu T, Kameyama K, Kawachi S, Tanabe M, Aiura K, Wakabayashi G, et al. Gallbladder carcinoma with osteoclast-like giant cells. *J Gastroenterol*. 2006;41:83-7.
28. Hanada M, Shimizu H, Takami M. Squamous cell carcinoma of the gallbladder associated with squamous metaplasia and adenocarcinoma in situ of the mucosal columnar epithelium. *Acta Pathol Jpn*. 1986;36:1879-86.
29. Miyazaki K, Tsutsumi N, Kitahara K, et al. Hepatopancreato-duodenectomy for squamous and adenosquamous of the gallbladder. *Hepato-Gastroenterol*. 1995;42:47-50.
30. Yeh HC. Ultrasonography and computed tomography of carcinoma of the gallbladder. *Radiology*. 1979;133:167-73.
31. Weiner SN, Koenigsberg M, Morehouse H, et al. Sonography and computed tomography in the diagnosis of carcinoma of the gallbladder. *AJR Am J Roentgenol*. 1984;142:735-9.
32. Rossmann MD, Friedman AC, Radecki PD, et al. MR imaging of gallbladder carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148:143-4.
33. Nakamura S, Sakaguchi S, Suzuki S, et al. Aggressive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Surgery*. 1989;106:467-72.
34. Sumiyoshi K, Nagai E, Chijiwi K, et al. Pathology of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg*. 1991;15:315-21.

35. Sasaki R, Itabashi H, Fujita T, et al. Significance of extensive surgery including resection of the pancreas head for the treatment of gallbladder cancer-From the perspective of mode on lymph node involvement and surgical outcome. *World J Surg.* 2006;30:36-42.
36. Baxter I, Garden J. Surgical palliation of carcinoma of the gallbladder. *Hepato-Gastroenterology.* 1999;46:1572-7.
37. Todoroki T, Iwasaki Y, Orii K, et al. Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV gallbladder carcinoma. *World J Surg.* 1991;15:357-66.
38. Sikora SS, Kapoor R, Pradeep R, et al. Palliative surgical treatment of malignant obstructive jaundice. *Eur J Surg Onc.* 1994;20:580-4.
39. Pradeep R, Kaushik SP, Sikora SS, et al. Predictors of survival in patients with carcinoma of the gallbladder. *Cancer.* 1995;76:1145-9.
40. Bosset JF, Manton G, Gillet M, et al. Primary carcinoma of the gallbladder: adjuvant postoperative external irradiation. *Cancer.* 1989;64:1843-8.
41. Busse PM, Cady B, Bothe A, et al. Intraoperative radiation therapy for gallbladder cancer. *World J Surg.* 1991;15:352-6.
42. Oohashi Y, Shirai Y, Wakai T, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Adenosquamous carcinoma of the gallbladder warrants resection only if curative resection is feasible. *Cancer.* 2002;94:3000-5.