

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**Factores pronósticos en cáncer de vías biliares**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**Dra. Xóchitl Gómez Roel**

**Asesor: Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro**

**Coautores: Dr. Eucario León Rodríguez  
Dr. Oscar Arrieta Rodríguez**

**México, D.F.**

**2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A mis padres, Hortencia y Ramón  
A mi tía Elia  
A mi familia  
« Sin ustedes no estaría aquí »**

## ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>6</b>
<b>IV. OBJETIVO</b>	<b>7</b>
<b>V. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>8</b>
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>VII. DISCUSIÓN</b>	<b>17</b>
<b>VIII. CONCLUSIÓN</b>	<b>19</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>20</b>

## **I. RESUMEN**

**Introducción.** El cáncer de la vía biliar es poco frecuente, su supervivencia es mínima y los factores pronósticos no están bien definidos por el pequeño número de pacientes en las series.

**Objetivo.** Analizar en nuestra Institución los factores pronósticos en pacientes con cáncer de vías biliares.

**Pacientes y métodos.** Se revisaron los expedientes de 57 pacientes con cáncer de la vía biliar tratados en el INCMNSZ entre 1979 y 1998 y se analizaron las características clínicas y patológicas de acuerdo a su localización en la vía biliar (vía biliar extrahepática, y Tumor de Klatskin).

**Resultados.** El seguimiento promedio fue de  $192 \pm 41$  días. La supervivencia global fue de  $197 \pm 41$  días. Los factores que se asociaron significativamente a un mejor pronóstico fueron: la realización de cirugía ( $p=0.0087$ ), haber recibido quimioterapia y/o radioterapia adyuvantes ( $p=0.0333$  y  $p=0.0337$  respectivamente), cirugía con intento curativo ( $p=0.006$ ), y estadio de la enfermedad ( $p<0.0001$ ). La presencia de ictericia o de otros síntomas no fue significativa.

**Conclusión.** El pronóstico de estas neoplasias es malo; sin embargo se identificaron, además del estadio, otros factores pronósticos para la supervivencia.

## II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de vesicular biliar y vías biliares son neoplasias raras y con pobre pronóstico. En México, según el registro histopatológico de neoplasias malignas ocupa el 22° lugar correspondiente al 1.3% de todos los casos <sup>1</sup>. En Estados Unidos corresponde al 1.29% de todas las neoplasias malignas, con 14,400 muertes esperadas en el 2003 <sup>2</sup>.

La supervivencia reportada para estas entidades ha permanecido sin cambio a través de los años, a pesar de los progresos recientes en diferentes modalidades terapéuticas, y varía de entre 0 y 10% a 5 años en pacientes con procedimientos paliativos y de un 17 hasta un 50% o más en pacientes con tumores resecables <sup>3,4,5,6,7,8,9</sup>. La supervivencia a largo plazo depende en gran medida de la eficacia del tratamiento quirúrgico. El factor pronóstico más importante es el estadio de la enfermedad a la presentación, sin embargo se han descrito otros factores tales como el grado histológico, DHL elevada en suero y metástasis ganglionares, entre otros; sin embargo todas estas series incluyen pocos pacientes <sup>3,4,6,10</sup>.

### **III. JUSTIFICACIÓN**

Debido a lo poco frecuente de algunas neoplasias es importante conocer la evolución de los casos que se hayan presentado de esa neoplasia a través del tiempo para conocer las características de los pacientes, los factores que afectaron la supervivencia, y la respuesta al tratamiento administrado, para utilizar la información obtenida, de ser esto posible, en el diseño de estrategias de prevención, diagnóstico oportuno y nuevos esquemas de tratamiento que permitan mejorar el mal pronóstico de esta enfermedad.

#### **IV. OBJETIVO**

El objetivo de nuestro estudio es analizar los factores pronósticos asociados a supervivencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de vías biliares (colangiocarcinoma extrahepático y tumor de Klatskin) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.



## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de colangiocarcinoma extrahepático y tumor de Klatskin de enero de 1979 a diciembre de 1998, tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, de México, DF. La fecha de análisis fue diciembre del 2000. Los datos fueron obtenidos del Servicio de Archivo Clínico y del registro de tumores del Departamento de Hematología-Oncología del Instituto.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico y/o hallazgos clínicos y radiológicos de colangiocarcinoma extrahepático y tumor de Klatskin (cuando involucraba la bifurcación de los conductos hepáticos).

Se excluyeron los pacientes con expedientes incompletos, con diagnóstico y tratamiento realizado fuera del Instituto y con seguimiento menor a 30 días del diagnóstico.

Se determinó edad de presentación, sexo, localización, tipo histológico, estadio, de acuerdo con el AJCC 2003 <sup>11</sup>, modalidad de tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia), tipo de tratamiento adyuvante si lo hubo, intención del tratamiento (curativo o paliativo), causas de muerte y supervivencia global. Los datos de seguimiento se encontraban en los expedientes o se obtuvieron por vía telefónica.

## Análisis estadístico

Las características de los pacientes fueron reportadas como media  $\pm$  Error Standard (ES). Para el análisis nosotros usamos el software SPSS v. 10. Las variables dependientes fueron analizadas con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y la de Levene, para evaluar la distribución normal y la homogeneidad de las variables. Para las variables sin estas características llevamos a cabo transformaciones logarítmicas. El análisis de supervivencia se realizó por medio del método de Kaplan-Meier y las relaciones entre variables calculadas por la prueba de log rank. Todos los valores de  $p$  reportados son de dos colas y se consideraron significativas las variables con  $p < 0.05$ .

## VI. RESULTADOS

Se revisaron en total 57 expedientes. El seguimiento promedio de todos los pacientes fue de  $192 \pm 41$  días. Las características de los pacientes de acuerdo a localización se encuentran en la tabla 1. De los 57 casos evaluables, la media de edad fue  $59 \pm 13$  años (rango 24-82). La relación H:M fue de 1:1.7. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma en el 63% de los casos.

Los síntomas más frecuentes fueron ictericia en el 91.2%, pérdida de peso en el 78.8% y dolor abdominal en el 70.2%. En general los pacientes se encontraban en un estadio avanzado a la presentación con un 78.9% en estadios III y IV. Las causas de muerte de los pacientes fueron progresión de la enfermedad en el 75.4% y complicaciones perioperatorias en un 14%.

La supervivencia global de los pacientes fue de  $197 \pm 41$  días (Figura 1) y la supervivencia de acuerdo al estadio fue de  $877 \pm 370$  días para el I, de  $373 \pm 138$  días para el II, de  $145 \pm 33$  días para el III y para el IV fue de  $36 \pm 17$  días, encontrando una diferencia significativa con  $p < 0.0001$  entre los estadios I *versus* los demás estadios. (Figura 2). La supervivencia de acuerdo a la intención del tratamiento fue de  $499 \pm 144$  para intento curativo y de  $116 \pm 25$  para intento paliativo con  $p = 0.006$  (Figura 3).

Los factores pronósticos asociados a supervivencia global se muestran en la tabla 2. Las variables significativas fueron: pacientes

con cirugía (220  $\pm$ 46 días vs 32  $\pm$ 20 días) ( $p=0.0087$ ), haber recibido quimioterapia (415  $\pm$ 89 días vs 161  $\pm$ 44 días) ( $p=0.0333$ ), que el tratamiento instituido sea con intento curativo (499  $\pm$ 144 días vs 116  $\pm$ 25 días) ( $p=0.006$ ), y el estadio de la enfermedad ( $p<0.0001$ ). Al análisis multivariado, la única variable significativa fue que el tratamiento fuera con intento curativo ( $p=0.01$ ).

**Tabla 1. Características de los pacientes.**

	<b>VBEH (n=32)</b>	<b>Klatskin (n=25)</b>	<b>Total (n=57)</b>
<b>Edad (media±SD)</b>	<b>58.7 ± 12</b>	<b>60.1 ± 14</b>	<b>59.3 ± 13</b>
<b>Sexo (H:M)</b>	<b>1:1.2</b>	<b>1:2.5</b>	<b>21/36 1:1.7</b>
<b>Tratamiento</b>			
<b>Cirugía (%)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>18 (72)</b>	<b>50 (87.7)</b>
<b>Radioterapia (%)</b>	<b>2 (6.2)</b>	<b>4 (16)</b>	<b>6 (10.5)</b>
<b>Quimioterapia (%)</b>	<b>5 (16)</b>	<b>3 (12)</b>	<b>8 (14)</b>
<b>Intención del Tratamiento</b>			
<b>Curativo (%)</b>	<b>7 (22)</b>	<b>5 (20)</b>	<b>12 (21)</b>
<b>Paliativo (%)</b>	<b>25 (78)</b>	<b>20 (80)</b>	<b>45 (78.9)</b>
<b>Tipo Histológico</b>			
<b>Adenoca (%)</b>	<b>22 (69)</b>	<b>14 (56)</b>	<b>36 (63.2)</b>
<b>Estadio TNM</b>			
<b>I (%)</b>	<b>2 (6)</b>	<b>1 (4)</b>	<b>3 (5.3)</b>
<b>II (%)</b>	<b>5 (15)</b>	<b>4 (16)</b>	<b>9 (15.8)</b>
<b>III (%)</b>	<b>20 (62)</b>	<b>13 (52)</b>	<b>33 (57.9)</b>
<b>IV (%)</b>	<b>5 (15)</b>	<b>7 (28)</b>	<b>12 (21)</b>

**Tabla 2. Factores pronósticos asociados a supervivencia**

	Supervivencia (days)	<i>P</i> AU
<b>Edad</b>		
≤ 50 años	318 ±91	0.0780
> 50 años	154 ± 44	
<b>Sexo</b>		
F	195 ± 49	0.7953
M	198 ±59	
<b>Localización</b>		
VBEH	226 ±63	0.3216
Klatskin	159 ±49	
<b>Cirugía</b>		
Sí	220 ± 46	0.0087
No	32 ± 20	
<b>Radioterapia</b>		
Sí	479 ±114	0.0337
No	164 ±42	
<b>Quimioterapia</b>		
Sí	415 ±89	0.0333
No	161 ±44	
<b>Intención del TX</b>		
Curativo	499± 144	0.006
Paliativo	116 ±25	
<b>Estadio</b>		
I	877 ±370	<0.0001
II	373 ±138	
III	145 ±33	
IV	36 ±17	
<b>Ictericia</b>		
Sí	171 ±35	0.1108
No	467 ±292	

VBEH, vías biliares extrahepáticas,  
AU, análisis univariado,

Figura 1

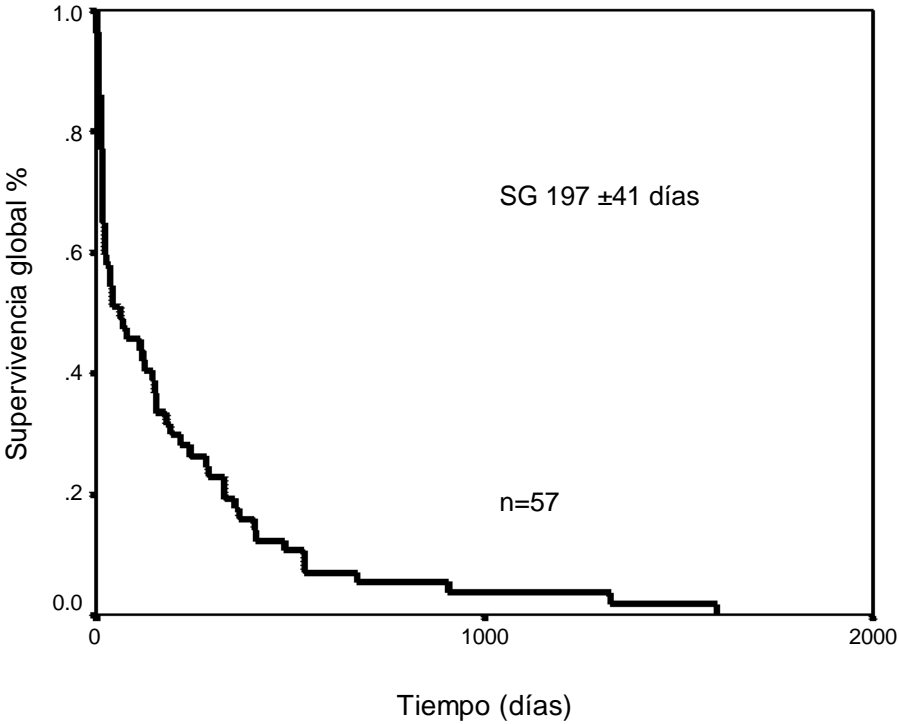


Figura 2

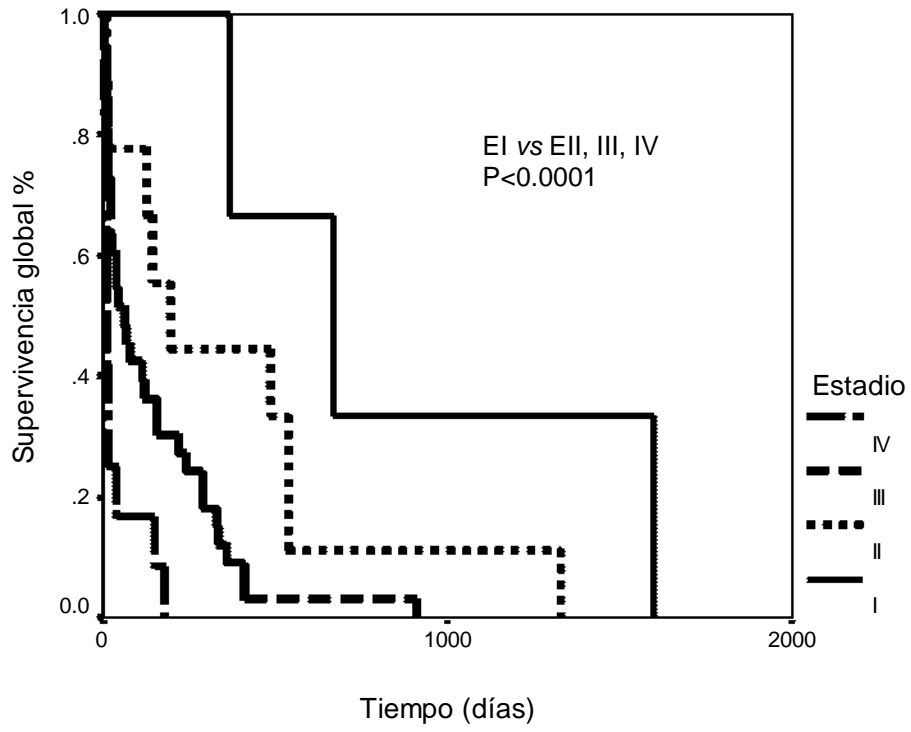
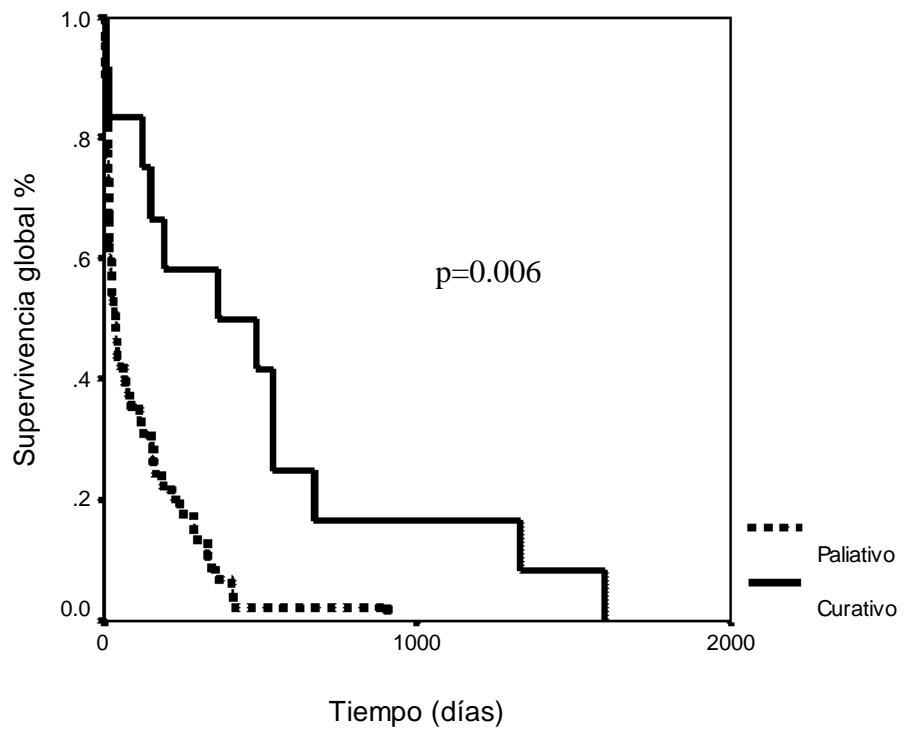




Figura 3



## VII. Discusión

El pronóstico de nuestros pacientes con cáncer de vías biliares es pobre sin importar la localización de la que se trate. Esta pobre supervivencia pudiera explicarse por el avance de la enfermedad al momento del diagnóstico ya que solo el 21% de nuestros pacientes se encontraron con estadios I o II. Las características de nuestros pacientes fueron similares a las reportadas en otras series <sup>3,4,5,7,9</sup>.

Se considera que la resección quirúrgica es la única opción curativa en estos pacientes <sup>12</sup>. En nuestra serie encontramos que en aquellos pacientes en los que se realizaba un tratamiento con intención curativa, la supervivencia era significativamente mayor que en aquellos en los que esto ya no era posible. Esto es similar a lo encontrado por North et al<sup>4</sup> en pacientes con adenocarcinoma de vesícula biliar quienes reportaron que cuando se comparaba resección completa *versus* tumor residual microscópico *versus* tumor residual macroscópico la supervivencia media era 67.2 meses *vs* 8.9 *vs* 3.8 meses. En otra serie Klemphauer et al<sup>10</sup> reportaron 151 pacientes con colangiocarcinoma y encontraron que tener tumor residual y no lograr una resección curativa fueron factores independientes de supervivencia en el análisis multivariado.

En nuestra serie no encontramos que la edad fuera un factor significativo para supervivencia. Esto ya había sido reportado por otros autores <sup>6,10</sup>. Sin embargo Yeh et al<sup>13</sup> reportaron una serie de 518 pacientes con colangiocarcinoma periférico y demostraron que

pacientes menores a 40 años de edad tenían supervivencia más corta que pacientes de mayor edad y estos pacientes de menor edad presentaban tumores más avanzados e irresecables al diagnóstico de la enfermedad.

Interesantemente en nuestra serie, el tratamiento con quimioterapia y radioterapia en contexto tanto adyuvante como paliativo mostraron ser factores pronósticos para la supervivencia, sin embargo dada la poca cantidad de pacientes que recibieron estos tratamientos consideramos que no es posible obtener una conclusión al respecto. En un estudio de quimioterapia adyuvante en 508 pacientes de los cuales 139 tenían cáncer de vías biliares, Takada et al<sup>14</sup> no demostraron utilidad de este procedimiento.

La quimioterapia paliativa, se ha usado con muy pobres resultados. La combinación de 5-fluorouracilo con drogas tales como adriamicina, mitomicina C y cisplatino, así como la combinación de gemcitabina y cisplatino (principalmente en cáncer de vesícula biliar), han sido usadas en estudios fase II con tasas de respuesta variables (del 10 al 61%), con mejoría en supervivencia limitada sólo para el grupo de pacientes que responden al tratamiento<sup>3,15</sup>. En nuestro estudio el esquema más utilizado fue la combinación de 5-fluorouracilo, adriamicina y mitomicina C (FAM) sin embargo dado el número reducido de pacientes, este esquema debe ser evaluado en estudios mayores antes de definir su utilidad.

## **VIII. CONCLUSIÓN**

En nuestra experiencia, el pronóstico de pacientes con cáncer de vías biliares es pobre, ya que frecuentemente es diagnosticado en etapas avanzadas. Es importante tener más estudios para definir el papel tanto de la quimioterapia como de la radioterapia en esta enfermedad.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección general de epidemiología. Secretaria de salud, 1998.
2. Jemal A, Murray T, Samuels A et al. Cancer Statistics 2003. CA Cancer J Clin 53 :5-26, 2003.
3. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC et al. Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncology 4(3):167-176, 2003.
4. North JH, Pack MS, Hong Ch et al. Prognostic factors for adenocarcinoma of the gallbladder: An analysis of 162 cases. Am Surg 64(5):437-440,1998.
5. Chung Ch, Bautista N, O'Connell TX. Prognosis and treatment of bile duct carcinoma. Am Surg 64(10):921-925, 1998.
6. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. British Journal of Surgery 84: 200-204, 1997.
7. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, et al. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. World J Surg 15:337-343, 1991.
8. Launois B, Terblanche J, Lakehal M et al. Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival. Ann Surg 230(2): 266, 1999.
9. Gazzaniga GM, Filauro M, Bagarolo C et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: an Italian experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg 7:122-127, 2000.

10. Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, et al. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 15(3):947-954,1997.
11. AJCC Cancer Staging Manual 6<sup>th</sup> Edition, 2003.
12. Benoist S, Panis Y, Fagniez PL. Long term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. *Am J Surg* 175:118-122, 1998.
13. Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Influence of age on surgical treatment of peripheral cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 187(4):559-563, 2004.
14. Takada T, Amano H, Yasuda H et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? *Cancer* 95(8): 1685-1695, 2002.
15. Ahrendt SA, Nakeeb A, Pitt HA. Liver Tumors: Cholangiocarcinoma. *Clinics in Liver Disease* 5(1):191-218, 2001.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. 2002.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al. Cancer Statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
3. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncology* 2003;4:167-176.
4. North JH Jr, Pack MS, Hong C, Rivera DE. Prognostic factors for adenocarcinoma of the gallbladder: An analysis of 162 cases. *Am Surg* 1998;64:437-440.
5. Chung Ch, Bautista N, O'Connell TX. Prognosis and treatment of bile duct carcinoma. *Am Surg* 1998;64:921-925.
6. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Nishihara K, Takashima M, Kawakami K et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg*. 1997;84:200-204.
7. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991;15:337-343.

8. Launois B, Terblanche J, Lakehal M, Catheline JM, Bardaxoglou E, Landen S et al. Proximal bile duct cancer: high resecability rate and 5-year survival. *Ann Surg* 1999;230:266.
9. Gazzaniga GM, Filauro M, Bagarolo C, Mori L et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: an Italian experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:122-127.
10. Klemphauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1997;15:947-954.
11. AJCC Cancer Staging Manual 2003; 6<sup>th</sup> Edition.
12. Benoist S, Panis Y, Fagniez PL. Long term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. *Am J Surg* 1998;175:118-122.
13. Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Influence of age on surgical treatment of peripheral cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2004;187:559-563.
14. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected



pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95:1685-95.

15. Ahrendt SA, Nakeeb A, Pitt HA. Liver Tumors: Cholangiocarcinoma. *Clinics in Liver Disease* 2001;5:191-218.