

Universidad de Chile  
Facultad de Medicina  
Escuela de Salud Pública

**“SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON CANCER DE VESICULA BILIAR  
EN LA PROVINCIA DE VALDIVIA  
QUINQUENIO 1998-2002”**

**Tesis para optar al grado  
Magíster en Salud Pública  
Mención Epidemiología**

Alumna: Dra. María Enriqueta Bertrán Vives  
Departamento Salud Pública y Planificación Sanitaria  
Secretaría Regional Ministerial de Salud X Región  
Oficina Provincial Valdivia

Tutora: **Dra. Catterina Ferreccio Readí**  
Profesora Adjunta  
Facultad de Medicina  
Departamento de Salud Pública  
Pontificia Universidad Católica de Chile

**Septiembre 2005**

# INDICE

RESUMEN	
CAPITULO I: INTRODUCCION.....	1
CAPITULO II: MARCO TEORICO.....	5
1 Magnitud del Cáncer de Vesícula biliar.....	5
2 Supervivencia.....	13
CAPITULO III: HIPOTESIS.....	20
CAPITULO IV: OBJETIVOS.....	20
CAPITULO V: METODOLOGIA.....	22
1. Tipo de estudio.....	22
2. Universo.....	22
3. Area de estudio.....	23
4. Recolección de datos.....	25
5. Variables de estudio.....	30
6. Cálculo de Supervivencia.....	35
7. Limitaciones del estudio.....	43
8. Aspectos éticos.....	44
CAPITULO VI: RESULTADOS.....	45
1. Incidencia Cáncer de Vesícula biliar .....	45
1.1 Supervivencia global.....	49
2. Características sociodemográficas.....	52
2.1 Supervivencia por factores sociodemográficos y de riesgo.....	57
3. Características clínicas.....	58
3.1 Supervivencia según características clínicas.....	61
4. Características del Tumor.....	65
4.1 Supervivencia según características del tumor.....	67
5. Análisis multivariado de supervivencia.....	71
CAPITULO VII: DISCUSIÓN.....	74
CAPITULO VIII: CONCLUSIONES.....	79
CAPITULO IX. BIBLIOGRAFIA.....	81
ANEXOS.....	84
1. Actualización Cáncer Vesícula biliar.....	84
2. Formulario Recolección datos.....	98

## *Agradecimientos*

*A mi esposo Miguel por su amor incondicional y a mis hijos Andrea Isabel y Miguel Enrique, juntos hemos aprendido el valor de la fé y de la confianza que el hombre tiene en si mismo para concretar sus sueños.*

*A mi tutora de tesis, Dra Catterina Ferreccio R. que ha motivado mi dedicación al estudio de la epidemiología del cáncer.*

*Al Servicio de Salud Valdivia y Secretaría Regional Ministerial de Salud X Región por su apoyo institucional.*

*y en forma póstuma*

*Al Dr. Néstor Montecinos B., que confió y apoyó la realización de este estudio.*

*Al Dr Carlos Martínez M., que tuvo la visión de iniciar el Registro poblacional del Cáncer en la provincia de Valdivia.*

## RESUMEN

El Cáncer de Vesícula biliar (CaVB) en la provincia de Valdivia es el segundo en frecuencia en el sexo femenino y principal causa de mortalidad por cáncer, su pronóstico es considerado desfavorable aunque se desconoce su supervivencia a nivel poblacional en el país.

El propósito de este estudio fue estimar la supervivencia de pacientes con CaVB en la provincia de Valdivia diagnosticados en el quinquenio 1998-2002 identificando sus principales factores pronósticos.

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectiva en 317 pacientes con CaVB incluidos en el registro poblacional de cáncer de la provincia de Valdivia que incluye como base diagnóstica: sólo clínico, investigación clínica, histología de sitio primario o metástasis y casos diagnosticados sólo por certificado de defunción. Consideró la descripción y estimación de supervivencia de los pacientes según características sociodemográficas, clínicas y del tumor. El análisis de supervivencia se efectuó con el método directo, actuarial y Kaplan meier utilizando el test estadístico logrank en análisis univariado y regresión de Cox en análisis multivariado, con los programas computacionales Epi Info 2000 y Winstat de Microsoft Excel.

La incidencia de CaVB fue 25,4 por 100 mil hab en el sexo femenino y 8,9 en el sexo masculino y la proporción de CaVB en biopsias por intervenciones quirúrgicas de la vía biliar fue 4,1%. Los principales factores de riesgo identificados fueron sexo femenino, edad avanzada, etnia mapuche multiparidad, obesidad y presencia de litiasis. La forma de presentación clínica fue similar a la patología benigna de la vía biliar efectuándose el diagnóstico en etapas tardías.

El tumor se ubicó principalmente en el fondo vesicular, avanzado en profundidad, morfología adenocarcinoma y moderadamente diferenciado

La supervivencia global a 60 meses fue 9,3% y los pacientes con cáncer incidental e incipiente presentaron la mejor supervivencia de la serie. Los principales factores pronósticos en el análisis univariado fueron edad mayor de 80 años, compromiso del estado general, baja de peso, ictericia, masa palpable y etapa clínica avanzada. Influyeron significativamente en la supervivencia las características del tumor: profundidad avanzada, grado mal diferenciado y presencia de indicadores de diseminación tumoral. En el análisis multivariado la edad mayor de 80 años, etapa clínica 4 y la presencia de ictericia presentaron mayor riesgo de muerte.

La incidencia de CaVB en la provincia de Valdivia es más alta que la descrita en registros poblacionales de cáncer a nivel mundial y presenta los factores de riesgo descritos en la literatura. La supervivencia global es inferior a las series hospitalarias, los factores pronósticos se relacionan con características clínicas y del tumor, siendo fundamental el tratamiento quirúrgico precoz de la patología biliar para efectuar el diagnóstico en etapas tempranas que presentan mejor supervivencia. La aplicación de un modelo protocolizado que identifique y priorice según factores de riesgo es fundamental para reducir la mortalidad por CaVB en la provincia de Valdivia. La realización de este estudio ha contribuido además al desarrollo del Registro poblacional de cáncer de la provincia de Valdivia estableciendo la metodología de análisis de supervivencia para otros cánceres de impacto poblacional.

## **CAPITULO I: INTRODUCCION**

El área oncológica ha sido una de las líneas de desarrollo de la medicina en la provincia de Valdivia, constituyéndose en un centro de referencia regional y supraregional. Este desarrollo ha incluido la actividad asistencial pero también la visión de salud pública y epidemiología mediante la creación en 1992 de un registro poblacional de cáncer, que permite conocer la incidencia del cáncer en la provincia de Valdivia y su relación con las principales variables biodemográficas<sup>1</sup>.

La recolección de datos, el sistema de registro, los análisis y la presentación de resultados está basado en la metodología recomendada por la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IACR)<sup>2</sup>, de la cual Valdivia es miembro desde el año 2000. Esta Asociación es coordinada por el Departamento de Epidemiología de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC), con sede en Lyon, Francia.

La existencia de registros de cáncer permiten dimensionar la morbilidad por patología oncológica a nivel poblacional, ampliando el estudio tradicional efectuado a través de la mortalidad, permitiendo usarla en investigación epidemiológica, planificación y evaluación de intervenciones de control del cáncer y en el monitoreo de los estándares de cuidados médicos. Permite además comparar los resultados con el de otros registros de cánceres y establecer metas alcanzables.

Los registros poblacionales de cáncer incorporan los cánceres de tipo invasor, y sus fuentes de datos principales son los informes de citología o histología de anatomía patológica, hematología, egresos hospitalarios, programas especiales y certificados de defunción. A través de estas fuentes es posible determinar si el diagnóstico ha tenido base clínica, exámenes o investigación clínica, citología/histología o sólo por certificados de defunción.

Las tasas de incidencia estandarizadas por edad de cáncer a nivel mundial basadas en registros poblacionales descritas en la publicación *Cáncer en los Cinco Continentes de la IARC (CIVC-VVII)*<sup>3</sup>, son variables en los diferentes registros. El sexo femenino presenta tasas entre 126,7 por 100 mil hab (India, Bombay) y 304,9 por 100 mil hab (Dinamarca) y el sexo masculino entre 99,8 por 100 mil hab (India, Bangalore) y 482,1 por 100 mil hab (Italia, Trieste).

El Registro de Valdivia en el quinquenio 1998-2002<sup>4</sup>, presentó una tasa de incidencia estandarizada por edad (TEE) de cáncer en el sexo femenino de 237,5 por 100 mil hab y en el sexo masculino 243,7 por 100 mil hab, valores intermedios a la referencia mundial.

En el sexo femenino las principales localizaciones de cáncer corresponden a mama (TEE: 32,3 por 100 mil hab), vesícula biliar (TEE: 26,2 por 100 mil hab), cuello uterino (TEE: 22,5 por 100 mil hab), piel (TEE: 21 por 100 mil hab) y estómago (TEE: 17,1 por 100 mil hab).

En el sexo masculino las principales causas son: próstata (TEE: 59,6 por 100 mil hab), estómago (TEE: 46 por 100 mil hab), piel (TEE: 19,1 por 100 mil hab), bronquios y pulmón (TEE: 10,8) y médula ósea (TEE: 10,8 por 100 mil hab).

De especial interés es el **cáncer de vesícula biliar** que constituye en Valdivia la segunda causa de incidencia y primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino (16,4% de todas las neoplasias) y sexta en el hombre (4,8% de todas las neoplasias), presentando una magnitud mayor a lo observado en otras regiones de Chile<sup>5</sup> y en el mundo<sup>6, 7</sup>.

A nivel mundial la magnitud del cáncer invasor de vesícula biliar varía según el área geográfica y grupos raciales aún dentro de una misma región. En los países desarrollados el cáncer de la vesícula biliar no es común, corresponde al 2-3% de las neoplasias malignas y ocurre principalmente en individuos de ascendencia latina e indígenas norteamericanos del suroeste, siendo raro en blancos y excepcional en negros<sup>6</sup>.

La proporción de cáncer de vesícula biliar encontrada en colecistectomías<sup>8, 9</sup> varía entre 1 y 5%, la sintomatología precoz es de baja frecuencia y además inespecífica siendo los casos sintomáticos en su mayoría etapas clínicas avanzadas, en las que sólo puede realizarse tratamiento paliativo.



Entre 1998-2002 se registraron 328 casos nuevos de cáncer de vesícula biliar en Valdivia<sup>4</sup>: 76% del sexo femenino. El 65,5% fue diagnosticado por confirmación microscópica, 19,3% presentó diagnóstico clínico o por exámenes y 15,2% sólo por certificado de defunción.

En relación a la **supervivencia** se considera una enfermedad de mal pronóstico, con una tasa global a 5 años menor al 5%<sup>6</sup>, siendo más alta la supervivencia si el cáncer corresponde a un hallazgo post operatorio de colelitiasis y sólo compromete la mucosa.

En Chile no se ha realizado un estudio poblacional de supervivencia que tome en consideración todos los casos que ocurren en un periodo y población determinada, todas las series nacionales que han estimado supervivencia de cáncer de vesícula biliar están basadas en casos confirmados por histología en piezas de colecistectomías.

El cáncer de vesícula biliar constituye un problema de salud pública en la provincia de Valdivia por su magnitud y trascendencia, siendo factible intervenir mediante un tratamiento oportuno. Se propone entonces, **estimar la supervivencia** de cáncer de vesícula biliar con base poblacional en la provincia de Valdivia en el quinquenio 1998-2002, según los factores pronósticos de supervivencia descritos en la literatura como edad, etapificación clínica y características del tumor.

El estudio de la supervivencia contribuirá a establecer e implementar a nivel nacional la metodología que deben utilizar los registros poblacionales de cáncer para su análisis, ya que estará basada en las normas y acuerdos internacionales de la IACR. Los estudios de supervivencia serán una herramienta de evaluación y monitoreo de los programas de control del cáncer.

## **CAPITULO II: MARCO TEORICO**

### **1. Magnitud del Cáncer de Vesícula biliar**

La incidencia del cáncer a nivel mundial está cuantificada mediante los resultados de los registros de cáncer con base poblacional. En éstos, las principales localizaciones de cáncer en el sexo femenino expresadas mediante tasas de incidencia estandarizadas por edad y por 100 mil habitantes corresponden a mama (37,4), cuello uterino (16,2), colon y recto (14,6), pulmón (12,1) y estómago (10,3). En el sexo masculino la primera localización es pulmón (35,5) seguida de próstata (25,3), estómago (22), colon y recto (20,1) e hígado (15,7).

En el caso de la Mortalidad, este orden se modifica. En el sexo femenino se mantiene mama en el primer lugar (13,2) pero es seguida por pulmón (10,3) y en el sexo masculino la primera localización es pulmón (31,2) y en segundo lugar estómago (16,3).

En la tabla 1, se detallan las 25 localizaciones principales de cáncer publicada por Parkin y cols<sup>10</sup> en 2002, considerando los registros existentes en los 5 continentes. Como se observará, el Cáncer de vesícula biliar no está incluido ya que a nivel mundial es infrecuente.

**Tabla 1.** Incidencia y mortalidad según sexo y principales localizaciones de cáncer en algunas regiones del mundo, 2002. Tasa estandarizada por edad 100 mil hab (Población Mundial).

Tipo de Cáncer	Incidencia		Mortalidad	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Boca	6,3	3,2	2,9	1,5
Nasofaringe	1,9	0,8	1,2	0,5
Otros de la Faringe	3,8	0,8	2,5	0,5
Esófago	11,5	4,7	9,6	3,9
Estómago	22,0	10,3	16,3	7,9
Colon/Recto	20,1	14,6	10,2	7,6
Hígado	15,7	5,8	14,9	5,7
Páncreas	4,6	3,3	4,4	3,3
Laringe	5,1	0,6	2,9	0,4
Pulmón	35,5	12,1	31,2	10,3
Melanoma	2,8	2,6	0,8	0,6
Mama (Femenino)	0,0	37,4	0,0	13,2
Cuello uterino	0,0	16,2	0,0	9,0
Cuerpo uterino	0,0	6,5	0,0	1,6
Ovario	0,0	6,6	0,0	4,0
Próstata	25,3	0,0	8,2	0,0
Testículo	1,5	0,0	0,3	0,0
Vejiga	10,1	2,5	4,0	1,1
Riñón	4,7	2,5	2,3	1,2
Sistema Nervioso Central	3,7	2,6	2,8	2,2
Tiroides	1,3	3,3	0,4	0,8
Linfoma no Hodgkin	6,1	3,9	3,5	2,3
Linfoma de Hodgkin	1,2	0,8	0,5	0,3
Mieloma múltiple	1,7	1,2	1,2	0,9
Leucemia	5,9	4,1	4,3	3,1
<b>Todos los sitios (excepto piel no melanoma)</b>	<b>209,6</b>	<b>161,5</b>	<b>137,7</b>	<b>92,1</b>

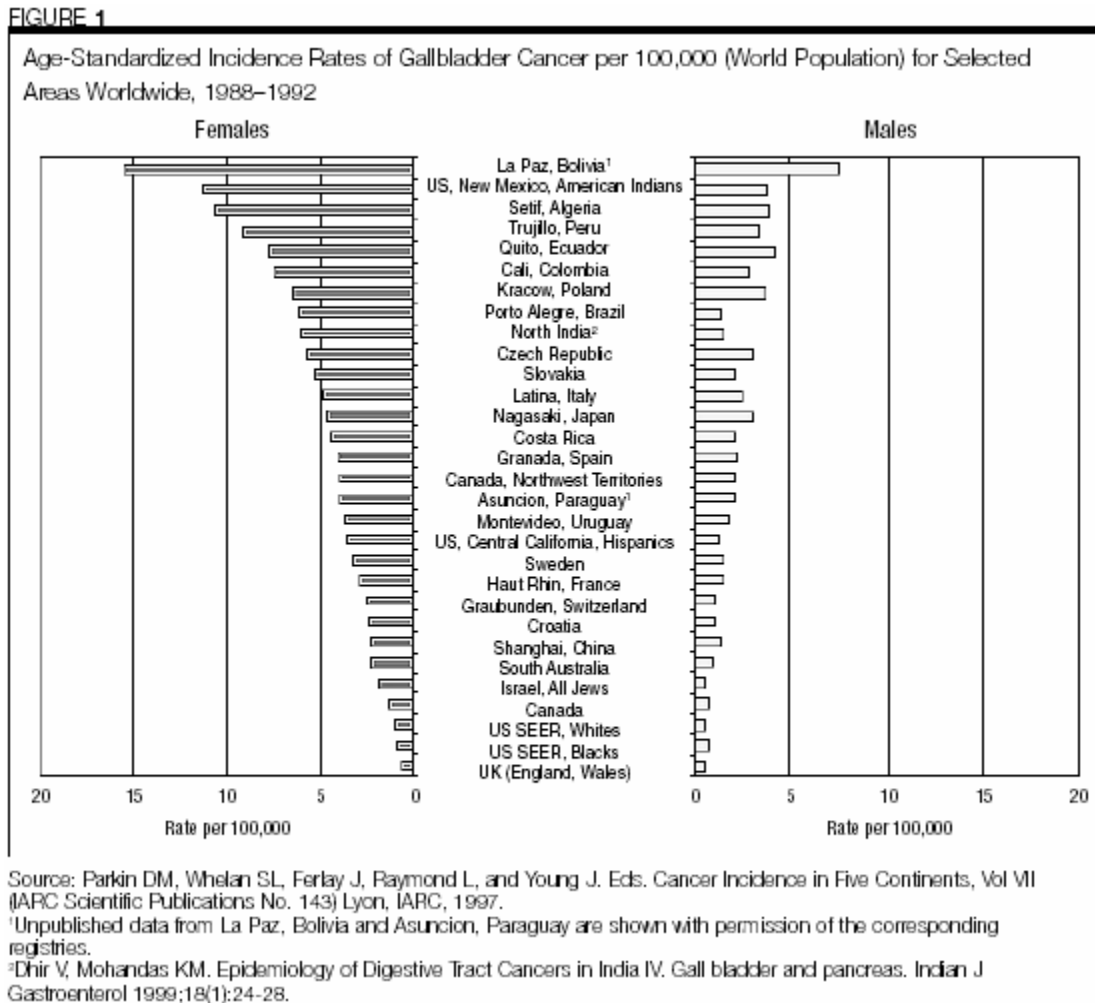
Fuente de Datos: Parkin M.; Pisani P.; Ferlay J..2002. Global Cancer statistics. Ca cancer J. Clin2005; 55:74-108.

Traducción Tabla 1 por M.E. Bertrán.

Efectivamente, el cáncer de vesícula biliar presenta variación geográfica, es más frecuente en las poblaciones con alta prevalencia de litiasis vesicular, como los indígenas de América del Norte, Centro y Sur y habitantes del noreste de Europa e Israel. Por el contrario, la neoplasia es muy rara en las poblaciones con baja frecuencia de litiasis, como ocurre con los habitantes de la mayoría de los países asiáticos, africanos y con los negros americanos <sup>6, 11, 12</sup>.

La incidencia más alta de Cáncer de vesícula biliar en el mundo se registra (CIFCVVII)<sup>3</sup> en el sexo femenino, en la población indioamericana de Nuevo México, Estados Unidos (10,3 por 100 mil hab), Algeria (9,8 por 100 mil hab) y Perú (6,9 por 100 mil hab). En el sexo masculino también corresponde a la población indioamericana de Nuevo México (3,8 por 100 mil hab), Algeria (3,6 por 100 mil hab) y Canadá, Yukon (3,5 por 100 mil hab). Si se consideran además los reportes de algunos registros latinoamericanos, la mayor incidencia se presenta en Bolivia y es relevante la magnitud en Perú, Ecuador y Colombia, reflejada en la siguiente gráfica publicada por Lazcano Ponce y cols el año 2001<sup>7</sup>.

**Gráfico 1.** Incidencia de Cáncer de Vesícula biliar en algunas Regiones del Mundo, período 1988-1992. Tasa estandarizada por edad 100 mil hab (Población Mundial).



En: 1 Lazcano P.E.; J. Miquel; N. Muñoz; R. Herrero; C. Ferreccio; I. Wistuba; P. Alonso de Ruiz; G. Aristi; F. Nervi. 2001. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. Ca Cancer J Clin; 51(6):349-364

Como se observa, la incidencia fue mayor en el sexo femenino, Bolivia ocupó el primer lugar con una tasa de 15,5 por 100 mil y tasas entre 3,7 y 9,1 por 100 mil en otros países latinoamericanos: Perú, Ecuador, Colombia, Brasil, Paraguay y Uruguay. En Estados Unidos la tasa más alta corresponde a la población indígena

americana de Nuevo México (11,3 por 100 mil). En Europa las mayores tasas se observaron en Polonia, la República Checa y Eslovaquia.

En el sexo masculino la mayor incidencia se registró en Bolivia (7,5 por 100 mil) y en Ecuador (4,1 por 100 mil).

Esta variación geográfica también se relaciona con la prevalencia de litiasis en estas poblaciones, especialmente latinoamericanas que tienen una mezcla racial indígena y que pueden indicar la influencia de factores genéticos en la patogenia del cáncer.

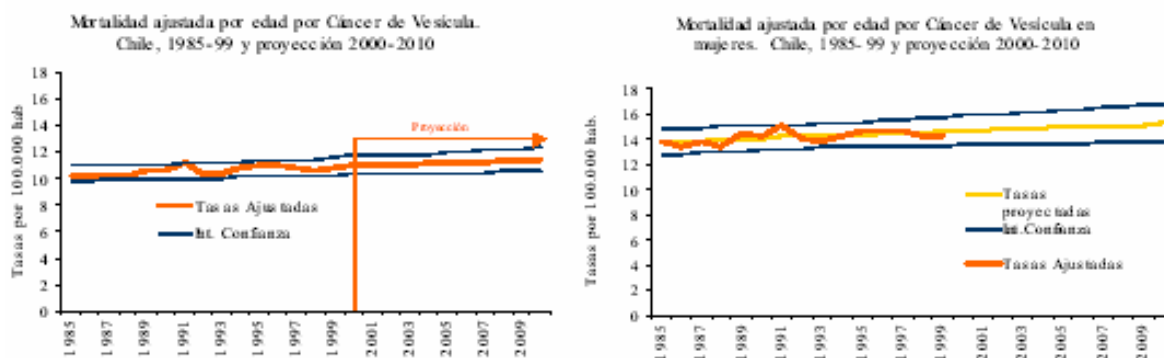
En Estados Unidos en el período 1988-1992 el programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) determinó las diferencias observadas según raza y etnia<sup>13</sup>. Las tasas globales más altas de cáncer se registraron en los afroamericanos y las más bajas en los indígenas americanos (Nuevo México), sin embargo el cáncer de vesícula biliar en este grupo se ubica en el cuarto lugar en el sexo femenino con una tasa de 13,2 por 100 mil, siendo además la principal causa de mortalidad. Asimismo, diferenciando entre hispanos y no hispanos, las mujeres hispanas tienen una tasa de incidencia más elevada (RR:2,6), sugiriéndose que está asociada a factores de riesgo de éste grupo como colelitiasis, obesidad, mayor paridad, dieta de alto contenido calórico y factores hormonales<sup>14</sup>.

En Chile se conoce la incidencia de cáncer basado en dos registros poblacionales de cáncer desarrollados por los Servicios de Salud de Antofagasta y Valdivia. En Antofagasta en el trienio 1998-2000 la tasa estandarizada por edad de cáncer de vesícula biliar fue 3,9 por 100 mil en el sexo masculino (15ª localización) y 7,5 por 100 mil en el sexo femenino (11ª)<sup>5</sup>. En Valdivia, en igual período la incidencia fue mayor, con tasa 9,1 por 100 mil en el sexo masculino (7ª localización) y 27,9 por 100 mil en el sexo femenino (2ª)<sup>1</sup>.

El relación a la Mortalidad el cáncer de vesícula biliar representa el 9,9% del total de muertes por cáncer en ambos sexos y el 2,2% del total de muertes de todas las causas y es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, presentando una tendencia ascendente con tasas de 3,7 por 100 mil hab en 1970 a 11,7 por 100 mil hab en 1999<sup>15</sup>. La relación hombre : mujer es 1 : 2.8 . Al interior del país existen diferencias, la tasa más alta se presenta se presenta en la Región de la Araucanía: 35 por 100 mil<sup>7</sup>, siendo el promedio del país 16,2 para el sexo femenino y 5,4 para el sexo masculino en 1991.

El análisis descriptivo de la mortalidad por cáncer digestivo en la década 1982-1991<sup>16</sup> señala que es el segundo en importancia después del cáncer gástrico, presentando diferencias por género, con una tasa acumulada en el sexo femenino de 142,2 por 100 mil hab y 49,7 en el sexo masculino, igualmente se describen variaciones geográficas, siendo mayor en las Regiones Centro y Sur (IV, VII, VIII, IX y X).

En la proyección realizada en la determinación de los objetivos sanitarios para el país en la década 2001-2010 la tendencia es a la mantención del riesgo. En 1998 murieron 1707 personas por esta enfermedad en nuestro país, de las cuales 895 fueron mujeres<sup>17</sup>.




---

Los Objetivos Sanitarios para la Década 2000-2010. Publicado por el Ministerio de Salud de Chile. División de Rectoría y Regulación Sanitaria, Departamento de Epidemiología. Primera Edición, Octubre 2002.  
 Registro de Propiedad Intelectual Inscripción N° 129.370

Otra forma descrita para conocer la magnitud del cáncer de vesícula biliar es la frecuencia encontrada de este cáncer en Colectectomías o Autopsias.

La proporción de cáncer vesicular encontrada en forma incidental en 4769 autopsias en el Hospital General de México en el período 1988-1993<sup>18</sup> fue 1,3%, constituyendo la primera frecuencia en los tumores del tubo digestivo en el sexo femenino (34,6%), y la segunda en el sexo masculino (15%).

En diferentes series se señala que la frecuencia de cáncer de vesícula biliar en colecistectomías por patología biliar, tiene un rango entre 0,8 y 7%.



Estudios efectuados en Chile señalan en la Región Metropolitana una frecuencia de 1,2% en los Hospitales del Servicio de Salud Metropolitano Sur<sup>19</sup>, 2% en el Hospital Clínico San Borja Arriarán<sup>20</sup> y 5,2% en el Hospital San Juan de Dios<sup>21</sup>. En las provincias Llanquihue, Chiloé y Palena, X Región 2,4%<sup>22</sup> y en la V Región, Hospital Valparaíso 2,9%<sup>23</sup>. En otros países latinoamericanos como Panamá, la frecuencia es 0,9%<sup>24</sup>, México 0,8%<sup>25</sup> y en Argentina 7%<sup>26</sup>.

El cáncer de vesícula biliar se presenta predominante en el sexo femenino (75%) con una relación hombre : mujer en el rango 1 : 11,5 y la edad promedio varía entre 61 - 66 años aumentando su frecuencia con la edad.

Entre los principales factores de riesgo se describen además de la edad, sexo etnia y grupo sanguíneo, el nivel socioeconómico, la presencia de litiasis, dieta y obesidad, antecedentes ginecoobstétricos (multiparidad, precocidad del primer embarazo, menopausia precoz, uso de estrógenos), antecedentes familiares de litiasis o cáncer de vesícula biliar, agentes carcinogénicos e infecciosa.

En el Anexo 1 se incluye la revisión y actualización bibliográfica del cáncer de vesícula biliar en relación a factores de riesgo, clínica y etapificación.

## 2. Supervivencia

El pronóstico del cáncer de vesícula biliar es desfavorable, con una supervivencia global a 5 años que varía entre 5 y 10%<sup>27</sup>, y se relaciona con el diagnóstico efectuado en etapas avanzadas de la enfermedad por la sintomatología inespecífica y difícil de diferenciar de patologías benignas de la vía biliar y también a la precocidad de la diseminación tumoral.

En la mayoría de las series se incluyen los casos en que el cáncer es diagnosticado por el patólogo al examinar una vesícula extirpada por una lesión presumiblemente benigna y por ello la supervivencia es mejor, detectando los casos incipientes, pero a nivel poblacional la supervivencia será diferente.

En el Hospital Universitario de Murcia, España, se efectuó un estudio de supervivencia de cáncer de vesícula biliar en el período 1975-1998<sup>28</sup>, basado en intervenciones quirúrgicas sobre la vesícula y vía biliar, registrando 226 casos de cáncer de vesícula biliar confirmados histológicamente. La supervivencia se calculó según el método actuarial, análisis univariante y multivariante usando el modelo de Cox. Se encontró una supervivencia global a 5 años de 17,3% y los factores pronósticos significativos fueron la presencia de ictericia, pérdida de peso, presencia de tumor abdominal, momento del diagnóstico pre o intraoperatorio, tipo de cirugía y etapa TNM (T: Tumor, N: Ganglio, M: Metástasis, etapas descritas en anexo 1).

En relación a esta última, las etapas 0 y I presentan una supervivencia del 100% a 5 años, en etapa II 61,7% y 0% en etapas III y IV.

Asimismo, se ha logrado determinar la supervivencia en relación a las tres variables de la clasificación TNM. En el estadio T, los Tis (in situ) presentan una supervivencia 100%, estadio T1 91,7%, estadio T2 58,5% y 0% en el resto de los T. En la variable N, los N0 presentan una supervivencia del 80,8% y 0% si presentan adenopatías. Los pacientes sin metástasis tienen una supervivencia de 20,2%, y 0% con M1.

En México, Hospital Regional de Puebla, se estimó la supervivencia de cáncer de vesícula biliar encontrado en colecistectomías (1% en el sexo femenino y 0,5% en hombres). La supervivencia fue un año en el 29% de los casos, 21% a 2 años y 14% a 5 años<sup>25</sup>.

Series estudiadas retrospectivamente en Brasil señalan una supervivencia global de 18% a 6 meses y 15% a un año en el Hospital Clínico de Porto Alegre dependiendo de la invasión del tumor en la pared vesicular (n 40)<sup>29</sup>. Otro estudio consideró 127 pacientes portadores de cáncer de vesícula biliar y describe una supervivencia 37,5% a 5 años realizando colecistectomía ampliada en comparación a 15% realizando colecistectomía simple<sup>30</sup>.

En el Hospital Belén de Trujillo, Perú, la supervivencia global fue 15% a 5 años en una revisión de 56 pacientes sometidos a colecistectomía simple entre 1966 y 1993, siendo 100% si sólo compromete la mucosa, 66% si compromete la capa muscular, 50% la subserosa y 0% capa serosa y extraserosa. Se determinó además que son factores pronósticos la edad, ictericia, localización, tamaño (menor supervivencia en pacientes con tumor mayor a 2,5 cm), etapa, tipo histológico y diferenciación<sup>31</sup>, no encontrándose diferencias significativas con respecto a sexo, paridad, duración de los síntomas y presencia de masa palpable. Los factores asociados a buen pronóstico fueron cáncer confinado a la mucosa o muscular, cánceres ubicados en el fondo de la vesícula, buen grado de diferenciación y la presencia de adenocarcinomas papilares.

En este grupo, a diferencias de otras referencias, la mortalidad fue mayor en pacientes jóvenes, aunque es probable que influya la etapa clínica al momento del diagnóstico, ya que presentaban estadio avanzado.

La supervivencia estimada en Argentina, con un estudio de 252 casos de cáncer de vesícula biliar en pacientes colecistectomizados (7%) fue 80% a 5 años en etapa 0-1, 45% en etapa II, 35% en etapa III y 0% en etapa IV<sup>26</sup>.

En Chile, Roa y cols<sup>8</sup> han realizado la revisión de las series históricas de supervivencia de cáncer de vesícula biliar, resumidas en la siguiente tabla:

**Tabla 2.** Supervivencia Cáncer Vesícula biliar, series históricas. Chile 1943-1994.

<b>Año</b>	<b>Autor</b>	<b>Supervivencia</b>
1943	Prado	4 pacientes, 1 con supervivencia a 4 años
1945	Alessandrini et al	19 pacientes, 5 operados, 4 fallecieron antes de 6 meses
1946	Vargas et al	19 pacientes, 5 con supervivencia de 7 meses y uno con 7 años y ocho meses
1948	Urzúa et al	22 pacientes, todos fallecidos antes de 10 meses
1948 1975		Sin publicaciones de supervivencia
1975	Csendes et al	46 pacientes, supervivencia de 2,8 meses en pacientes colecistectomizados y 4,8 meses en pacientes sin colecistectomía
1981	Darrigandi et al	33 pacientes, mortalidad operatoria 36%, promedio de supervivencia 3 meses, 2 pacientes con supervivencia de 18 meses
1987	Serra et al	Supervivencia 90% en 15 pacientes con carcinoma incipiente, 2 pacientes con compromiso de la subserosa
1988	Promis et al	62 pacientes, con 22% de mortalidad postoperatoria y supervivencia de 3,2 meses en 35 pacientes, un caso etapa I y un caso etapa II de Nevin con supervivencia de 30 y 18 meses
1989	Lopetegui et al	41 casos, supervivencia menor a 6 meses, en etapa IV (50%) y etapa V (82%)
1993 1994	Klinger et al	104 casos en 10 años, mortalidad postoperatoria de 24%, sin seguimiento

Posteriormente, señala el autor, se inicia el estudio de supervivencia asociado a factores pronósticos en relación a tratamiento, publicados por De Aretxabala y cols desde 1992, demostrándose que la colecistectomía simple es curativa en los casos de carcinoma incipiente con supervivencia 90% a 5 años y la colecistectomía extendida puede favorecer la supervivencia de los carcinomas más avanzados.

En la Región de la Araucanía las series estudiadas por este grupo durante los últimos 13 años revelan que hay diferencias importantes en la supervivencia de los cánceres diagnosticados por colecistectomía si corresponde a un cáncer incipiente (sin traspasar la mucosa, macroscópicamente inaparentes, bien diferenciados) o si es avanzado. De un total de 1000 casos en este período, 25% correspondieron a neoplasias incipientes, con supervivencia 90% a 5 años, sin embargo en los casos avanzados e irresecables la mortalidad es 80% a los doce meses.

El mismo grupo de estudio señala una supervivencia global de 40% a 5 años, sin diferencia en relación al sexo o etnia. Sí se observó diferencias según grupo de edad, destacando que los menores de 40 años presentan una supervivencia mayor (57%) que el grupo de mayores de 40 (37%). El nivel de infiltración tumoral de la pared vesicular fue el factor pronóstico independiente más importante ya que los subserosos presentaron supervivencia 32% a 5 años y los serosos 11%. Igualmente existen variaciones según se trate de cáncer bien diferenciado (87%) o moderadamente o poco diferenciado (28%), lo que puede estar influido por la asociación de tumores incipientes bien diferenciados<sup>32</sup>.

Utilizando un protocolo prospectivo en la IX Región<sup>33</sup>, se estudiaron los factores pronósticos en cáncer de vesícula biliar con compromiso de la subserosa. En 60 pacientes diagnosticados, 35 aceptaron el protocolo que incluía laparotomía exploradora, resección en cuña del lecho vesicular y linfadenectomía del pedículo

hepático. La supervivencia en el grupo intervenido fue mayor (33% y 20% a 5 años) aunque no presentó diferencia estadísticamente significativa. El principal factor pronóstico correspondió al compromiso macroscópico, 18% si el cáncer es inaparente y 42% en tumores sollevantados. La supervivencia global a 5 años fue 27%.

Otra serie estudiada en Chile correspondió a un seguimiento en el Hospital Base de Osorno entre 1976 y 1989<sup>9</sup>, basadas en detección de cáncer de vesícula biliar en colecistectomías con verificación histológica (3%). La mortalidad en este grupo fue 100% a 5 años.

En el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, se revisaron retrospectivamente 205 pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar tratados entre 1978 y 1997<sup>34</sup>. El 82% recibió tratamiento quirúrgico y 18% sólo tratamiento médico. La supervivencia global en el grupo correspondió a 7,9%. Si el tratamiento se consideró curativo la supervivencia a 5 años fue 30% y si correspondió a intención paliativa fue 3%. En relación a la invasión del tumor, se estimó un 89% de supervivencia en cáncer incipiente y fue menor al 5% en tumores invasivos.

Se han descrito los factores pronósticos que influyen en la supervivencia después de cirugía radical en cáncer de vesícula biliar y se resumen a continuación:

**Tabla 3.** Factores pronósticos de Supervivencia Cáncer de Vesícula biliar (Chijiwa y cols)<sup>35</sup>

<b>Factor</b>	<b>Influencia positiva</b>	<b>Influencia negativa</b>
Profundidad de la invasión	Subserosa	Serosa
Infiltración a hígado	No	> 5 mm
Apariencia macroscópica	Polipoide	Infiltrativa
Diferenciación histológica	Bien diferenciado	Indiferenciado
Invasión vascular o linfática	No	Si
Metástasis ganglionar	< LDH	> LDH
Márgenes quirúrgicos	Negativos	Positivos

LDH: Ligamento hepatoduodenal (metástasis por fuera de éste ligamento tienen mayor probabilidad de recurrencia)

Basado en esta evidencia, estudiar el cáncer de vesícula biliar y su supervivencia a nivel poblacional en la provincia de Valdivia resulta una prioridad, es necesario establecer su magnitud identificando la presencia de factores de riesgo y factores pronósticos de supervivencia, aportando fundamento técnico para la planificación de programas de intervención. La vulnerabilidad o capacidad de modificar el comportamiento del cáncer de vesícula biliar efectuando un programa de acceso y control oportuno influirá en la disminución de la carga de enfermedad y mejoría en la supervivencia y calidad de vida, especialmente porque el tratamiento quirúrgico se considera de carácter curativo en etapas precoces.



### **CAPITULO III: HIPOTESIS**

El cáncer de vesícula biliar es más frecuente en la provincia de Valdivia que en el resto del mundo, sin embargo los factores de riesgo y características anatomopatológicas son similares a las descritas en la literatura, por lo mismo, la estimación de supervivencia de cáncer invasor no diferirá de las series estudiadas, es decir, será inferior al 5% en 5 años. Las razones para las altas tasas es que en Valdivia se acumulan los factores de riesgo conocidos.

### **CAPITULO IV: OBJETIVOS**

Objetivo general:

Estimar la supervivencia de pacientes con cáncer de vesícula biliar en la provincia de Valdivia diagnosticados en el quinquenio 1998-2002 identificando sus principales factores pronósticos.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar el cáncer de vesícula biliar en la provincia de Valdivia en relación a factores de riesgo, características de las personas, características del tumor, presentación clínica y etapificación al momento del diagnóstico.

2. Calcular, analizar y estimar la supervivencia global a 3 y 5 años del cáncer de vesícula biliar en la provincia de Valdivia y específica según las variables en estudio en el período 1998 -2002.
3. Comparar la magnitud y supervivencia del cáncer de vesícula biliar de la provincia de Valdivia en el quinquenio 1998-2002 con las series descritas en la literatura.
4. Aportar antecedentes y fundamento científico para la planificación y evaluación de programas de control del cáncer de vesícula biliar.
5. Contribuir a implementar y desarrollar la metodología de análisis de supervivencia en los registros poblacionales de cáncer del país, basado en las recomendaciones de la Asociación internacional de Registros de Cáncer.

## **CAPITULO V: METODOLOGIA**

### **1. Tipo de estudio**

El diseño corresponde a un estudio observacional de cohorte retrospectiva formada por los casos de cáncer de vesícula biliar incluidos en el registro poblacional de cáncer de la provincia de Valdivia describiendo factores de riesgo o exposición previa, así como también estimando su supervivencia.

El seguimiento de los casos de estudio se ha realizado utilizando los sistemas de vigilancia implementados por el registro poblacional del cáncer y no consideró el contacto directo con pacientes o familiares.

### **2. Universo**

Los casos nuevos de cáncer de vesícula biliar diagnosticados en residentes de la provincia de Valdivia entre los años 1998 y 2002 e ingresados al Registro poblacional de Cáncer de la provincia de Valdivia de acuerdo a los criterios y normas establecidos por la Asociación internacional de Registros de Cáncer corresponden a 328. Para el presente estudio se consideraron 317, resultantes de la exclusión de 16 casos por las siguientes causas: residencia en otra provincia (2), fecha de incidencia de años anteriores (5), localización primaria desconocida (4), proceso neoplásico descartado (2), localización en vía biliar (3), carcinoma in situ (5) y la incorporación de 6 casos clasificados inicialmente en el registro por el sitio de metástasis cuyo estudio concluyó localización primaria en vesícula biliar.

### **3. Area de estudio**

Corresponde al área geográfica de la provincia de Valdivia, provincia situada al Norte de la Décima Región de los Lagos, extendiéndose desde la Cordillera de los Andes hasta el litoral, con una superficie de 18,472 km<sup>2</sup> y una población de 365,451 habitantes, 27,1% menores de 15 años y 8,2% mayores de 65 años. (11,3% de la población se declaró perteneciente a la etnia mapuche en el Censo 2002<sup>36</sup>).

Está integrada por 12 comunas, con una densidad poblacional de 19,3 habitantes por km<sup>2</sup> y ruralidad promedio de 31,7%.

Su actividad económica principal está relacionada con la agricultura, ganadería, productos alimenticios, actividad maderera, pesquera y turística.

La provincia de Valdivia presenta indicadores de salud biodemográficos<sup>37</sup> similares al promedio nacional, con una tasa de mortalidad general 6,3 por mil habitantes (primera causa enfermedades cardiovasculares seguida de tumores y luego enfermedades respiratorias y traumatismos) y tasa de mortalidad infantil 9 por 1000 nacidos vivos con tendencia decreciente.

La red asistencial de la provincia en el área oncológica considera el Hospital Regional de Valdivia como único centro de especialidad y radioterapia, siendo acreditado además en el Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas adulto e infantil recibiendo derivaciones desde la IX Región al Sur en las patologías consideradas en estos programas.

El nivel primario de atención, con representatividad en todas las comunas a través de 8 hospitales tipo 4, 12 consultorios, 4 Centros de Salud Familiar, 60 postas de salud y estaciones de salud de carácter funcional, refiere al Hospital Regional todos los pacientes con sospecha de cáncer para confirmación diagnóstica y tratamiento por especialidad. Este sistema considera la emisión de una interconsulta médica a la especialidad requerida, generalmente de nivel secundario, quien a su vez realiza la derivación cuando corresponde a la especialidad de oncología.

En el caso de la patología oncológica digestiva, la derivación se realiza a la especialidad de Cirugía y se estudian los casos clínicos en el subcomité de oncología quirúrgica digestiva que tiene representatividad de los equipos clínicos de cirugía, oncología y patología, para decidir conducta y tratamiento.

En el caso del sector privado la red dispone de un laboratorio de Histo-Citopatología y una Clínica de atención cerrada, que realiza quimioterapia, pero deriva todos los pacientes que requieren radioterapia al Hospital Regional.

En la provincia la población es predominantemente del sector público, siendo la afiliación al sistema previsional Isapre cercana al 25% (Encuesta Casen)

Con los flujos de derivación existentes, el área de estudio principal en relación a pesquisa corresponde al Hospital Regional.

#### **4. Recolección de datos**

La búsqueda se realizó utilizando la base de datos del Registro del Cáncer de la provincia de Valdivia dependiente actualmente del Departamento de Salud pública y Planificación sanitaria, Unidad Epidemiología de la Secretaría Regional Ministerial de Salud X Región.

La base de datos del registro considera varias fuentes de obtención de información para ampliar la posibilidad de incluir a todos los casos nuevos diagnosticados de cáncer: anatomía patológica, egresos hospitalarios, laboratorio de hematología, programa nacional de drogas antineoplásicas, programa nacional de cáncer de cuello uterino y de mama, programa alivio del dolor y cuidados paliativos, certificados de defunción.

En cada fuente de información se registra la base diagnóstica determinando si posee verificación microscópica (histología de tumor primario, citología, histología de metástasis) o si el diagnóstico fue realizado sólo por clínica, exploratoria diagnóstica o certificado de defunción.

En el caso del cáncer de vesícula biliar se han considerado las siguientes fuentes de obtención de datos:

#### Anatomía patológica:

Es la principal fuente de información y la más completa ya que al ser casos confirmados microscópicamente aporta la totalidad de información del tumor.

En forma semanal el laboratorio de Anatomía patológica del Hospital Regional envía al registro del cáncer la nómina de los casos con diagnóstico de cáncer incluyendo datos generales en relación a las personas y los datos relativos al tumor. En el caso del laboratorio de anatomía patológica del sector privado la búsqueda se realiza en forma activa.

#### Egresos hospitalarios:

En forma semanal funcionarios del registro acuden al Hospital Regional de Valdivia a efectuar la revisión de los formularios de egresos con diagnóstico de cáncer y si corresponden a casos nuevos se procede además a la revisión de la ficha clínica. El registro dispone de acceso permanente al sistema informático de admisión de pacientes en la Sección de Orientación Médica y Estadística (SOME) del Hospital Regional permitiendo completar antecedentes personales. La información de los egresos de la clínica privada se realiza en forma activa.

Esta fuente es importante porque permite detectar aquellos casos avanzados en quienes se sospechó clínicamente o se realizó alguna exploratoria pero no fueron intervenidos quirúrgicamente y no se logró la verificación microscópica.

Programa alivio del dolor y cuidados paliativos:

Este programa dispone de una base de datos que es comparada periódicamente con la base del registro de cáncer para pesquisar casos no registrados.

El porcentaje de casos encontrados es mínimo ya que en su mayoría los pacientes han tenido al menos un egreso hospitalario a consecuencia del cáncer, pero existe la posibilidad de recibir de los establecimientos de la provincia casos para interconsulta médica de cuidados paliativos en pacientes con etapas avanzadas y ser referidos nuevamente a sus establecimientos de origen.

Certificados de defunción:

En forma trimestral funcionarios del registro del cáncer revisan todos los certificados de defunción de la provincia, detectando el fallecimiento de pacientes ingresados al registro e identificando si el deceso se produjo a consecuencia del cáncer o corresponde a otra causa.

Asimismo, se ingresan al registro aquellos casos con diagnóstico de cáncer de vesícula y en quienes no se encontraron antecedentes previos en una búsqueda activa en las otras fuentes. Esta búsqueda activa incluye la consulta específica al médico que extiende el Certificado de Defunción, si la búsqueda en ficha clínica fue negativa.

Estos casos entonces, son considerados Sólo Certificado de Defunción (SCD), y afecta la tasa de supervivencia que será menor si este porcentaje es alto.



El registro del cáncer ingresa todos los casos nuevos de cáncer a una planilla computacional Excel, que en la actualidad ha sido incorporada y traspasada al sistema informático internacional diseñado y adaptado para Chile por la Agencia internacional de investigación del cáncer denominado “Can Reg-4”<sup>38</sup>.

Los datos considerados por el registro y de interés para este estudio son los siguientes:

<b>Datos del paciente</b>	<b>Datos del tumor</b>
Nombre	Diagnóstico
RUT	Fecha de Incidencia
Sexo	Localización
Fecha nacimiento	Morfología
Dirección – Comuna	Comportamiento
Fecha defunción	Extensión
	Base del diagnóstico

Se obtuvieron mediante un sistema activo de revisión de fichas clínicas los aspectos no considerados por el registro y definidos para este estudio incluyendo: antecedentes mórbidos personales, familiares y descripción del cuadro clínico en relación a sintomatología, exámen físico, exploratoria, diagnóstico y tratamiento.

No se incorporaron como elementos de estudio aquellos factores de riesgo que además de la revisión de la ficha clínica requerían entrevista o aplicación de encuestas específicas a los pacientes (por ejemplo antecedentes relacionados con dieta y exposición carcinogénica)

La codificación se realizó según la Clasificación internacional de enfermedades oncológicas para establecer la topografía, morfología, comportamiento y diferenciación (CIE-O, descrita en anexo 2).

El anexo 2 contiene los instrumentos de recolección de datos incluyendo el formulario habitual del registro de cáncer y un formulario específico diseñado para el estudio del cáncer de vesícula biliar, que se validó mediante la revisión del 5% de las fichas clínicas incluidas en el estudio (n 16).

En los 317 casos del presente estudio se verificó la disponibilidad de ficha clínica en el Hospital Regional de Valdivia o Clínica privada. Fue posible revisar la ficha clínica de 277 pacientes (87,3%), en 17 se tuvo acceso sólo a la biopsia (5,4%) y en 23 no se encontró la ficha clínica (7,3%). En 157 casos (49,5%) se procedió además a la revisión de la ficha clínica del Hospital o Consultorio de origen para completar los datos de estudio. Aún realizando esta búsqueda activa los registros fueron insuficientes para analizar algunas variables como se describirá en el Capítulo Resultados.

Igualmente, se revisó la totalidad de las biopsias realizadas en el Hospital Regional y en el Laboratorio privado por intervenciones quirúrgicas de vesícula o vía biliar durante el quinquenio 1998-2002.

## **5. Variables de estudio**

### **Variable dependiente**

- Supervivencia del Cáncer de vesícula biliar

Tiempo de supervivencia a cinco años de las neoplasias malignas localizadas en la vesícula biliar incluidas en el registro poblacional de cáncer de la provincia de Valdivia, con y sin verificación histológica de acuerdo a las normas de la IARC y codificación CIE-O diferenciada por las variables independientes en estudio.

### **Variables de control**

- Sexo

Femenino - Masculino

- Edad

Expresada en años cumplidos, dada por la diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha de incidencia de cáncer de vesícula biliar obtenida de la base del registro de cáncer.

### **Variables independientes**

- Etnia mapuche

Un apellido, paterno o materno de origen mapuche, según revisión de la base de datos del registro, fue considerado perteneciente a la etnia.

- Grupo sanguíneo

Resultado de análisis del grupo sanguíneo incluyendo los grupos I AB – II A – III B IV–O, registrado en ficha clínica.

- Nivel socioeconómico

- Sistema de Previsión de Salud del paciente al momento del diagnóstico, verificado en el sistema informático de admisión de pacientes del Hospital Regional o en su establecimiento de origen.
- Años de escolaridad registrados en ficha clínica o certificado de defunción.
- Acceso a saneamiento básico registrado en ficha clínica.
- Ingreso mensual expresado en moneda registrado en ficha clínica.
- Distribución urbano – rural según dirección registrada en ficha clínica y definición de localidades del Instituto Nacional de Estadísticas<sup>36</sup>.

- Ocupación

Utilizando la clasificación del Instituto Nacional de Estadísticas de Chile (detallada en Anexo 2), se registrará la actividad productiva y la actividad laboral consignada en ficha clínica

- Actividad productiva: Agricultura, Minería, Industria, Construcción, Electricidad-Gas-Agua, Comercio, Transporte, Servicios, Domésticos, Otros.

- Actividad laboral: Profesionales-Técnicos, Gerentes-Administradores-Directivos, Empleados oficina y afines, Vendedores, Agricultores-Pescadores-Ganaderos, Conductores, Artesanos-Operarios, Obreros-Jornaleros, Trabajadores en Servicios personales, Otros.

- Litiasis

Frecuencia de litiasis y tamaño de los cálculos en pacientes con cáncer de vesícula biliar descritos en la ecografía, protocolo operatorio o biopsia, registrado en ficha clínica.

- Obesidad

Peso expresado en %, con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq$  a 25 según registro en ficha clínica ó Diagnóstico médico efectuado en el primer ingreso a consecuencia del cáncer.

- Consumo Alcohol y Tabaco

Registro en ficha clínica del consumo de alcohol (sin consumo, ocasional, bebedor moderado, alcoholismo) y hábito tabáquico presente o ausente.

- Antecedentes Ginecoobstétricos
  - Multiparidad: Número de partos registrados en ficha clínica, se consideró gran múltipara con 4 o más partos.
  - Edad primer embarazo: Edad registrada en ficha clínica del primer embarazo.
  - Menopausia precoz: Diagnóstico médico registrado en ficha clínica.
  - Uso de estrógenos: Indicación médica de estrógenos exógenos registrada en ficha clínica.

- Antecedentes familiares de litiasis o cáncer de vesícula biliar

Antecedentes mórbidos familiares de litiasis o cáncer de vesícula biliar registrados en ficha clínica.

- Presentación clínica y Etapa clínica

Diagnóstico de ingreso, síntomas y signos registrados en ficha clínica, etapificación clínica al momento del diagnóstico basado en sistema TNM descrita en anexo 1.

- Características del tumor

Corresponde a la descripción del tumor consignado en el informe anatomopatológico. Incluye:

- Topografía: Localización del tumor, codificada según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O) que asigna a la vesícula biliar el código 23.9.

- Morfología: Descripción del tipo de células del tumor, codificadas según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O).
- Diferenciación: Descripción el grado de diferenciación tumoral (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado, indiferenciado o anaplásico).
- Profundidad: Descripción de la profundidad histológica diferenciando en: incipiente (compromiso mucosa y muscular) y avanzado (compromiso subserosa, serosa o extravesicular).
- Descripción macroscópica: Tipo de tumor macroscópico descrito por el anatomopatólogo, tamaño del tumor y vesícula biliar.
- Indicadores de extensión tumoral: Permeación angiolinfática, compromiso límite proximal, infiltrado linfocitario peritumoral, compromiso del ganglio cístico.

- Tratamiento

Tipo de tratamiento curativo o paliativo registrado en ficha clínica establecido por el médico tratante o el subcomité de oncología quirúrgica digestiva.

## 6. Cálculo de Supervivencia

Las tasas de supervivencia se han estimado a partir del registro poblacional de cáncer y representan el pronóstico medio para la población, a diferencia de los registros hospitalarios, ya que los pacientes que no son residentes en el lugar y se desplazan para recibir tratamiento, pueden presentar una supervivencia diferente del promedio. Las series hospitalarias además generalmente utilizan para la estimación de supervivencia los casos que tienen verificación microscópica, excluyendo aquellos que han sido diagnosticados sólo clínicamente.

Para su cálculo se aplicó censura cuando existió información incompleta sobre la supervivencia de los pacientes o cuando fallecieron por una causa distinta al cáncer de vesícula biliar (5 casos en el presente estudio presentaron otro diagnóstico de defunción).

Se presentan dos tasas de supervivencia, siguiendo las recomendaciones y metodología IARC, una para los casos incidentes incluyendo aquellos de base diagnóstica Sólo Certificado de Defunción y otra excluyéndolos. Esta recomendación se efectúa porque la inclusión de los casos SCD hace que las tasas de supervivencia sean inferiores a las tasas de supervivencia observada por un exceso de casos de mal pronóstico en la base de datos y la duración de la supervivencia es igual a 0 ya que la fecha de incidencia y de fallecimiento son la misma. Sin embargo, si estos casos se excluyen y son un porcentaje importante



como base diagnóstica, la supervivencia no reflejará el pronóstico medio del cáncer incidente en la comunidad.

Se utilizó la metodología descrita en la Publicación Científica N°95 y Epidemiología del Cáncer de la Agencia internacional de Investigación del Cáncer (IARC)<sup>2,39</sup> determinando la tasa de supervivencia observada con el método directo, método actuarial (tablas de vida) y Kaplan Meier. Asimismo, se efectuó la comparación entre curvas de supervivencia y entre grupos mediante el Test Log-rank y análisis estadístico multivariado utilizando el modelo de Regresión de Cox.

Los principales requisitos para estimar la supervivencia son la definición de caso, el momento de inicio del seguimiento y el momento final de seguimiento.

La definición de caso en este estudio consideró todos los casos con localización 23.9 de la CIE-O, el momento de inicio equivalente a la fecha de incidencia y el momento final de seguimiento la fecha de defunción o la fecha de término de seguimiento: 31 de Diciembre de 2004. Con ésta definición, los intervalos de seguimiento varían entre 2 y 7 años, según hayan sido pacientes diagnosticados e ingresados al registro en el año 2002 o en el año 1998.

El seguimiento se realizó mediante la revisión de ficha clínica y los certificados de defunción del área geográfica del registro aportados por la Unidad de Estadística del Servicio de Salud Valdivia o el Departamento de Estadística e Información de Salud del Ministerio de Salud cuando no se disponía de información local.

La fecha de incidencia considerada en el registro del cáncer en orden decreciente hace referencia a:

- Fecha de la primera consulta o ingreso hospitalario a causa del cáncer actual.
- Fecha del primer informe anatomopatológico.
- Fecha de la defunción, cuando ha sido catalogado como Sólo Certificado de Defunción (SCD).

#### Metodologías de cálculo

##### Método directo:

Es una forma simple de resumir la supervivencia y corresponde a la proporción de pacientes que permanece vivo al final de un intervalo de tiempo determinado. Incluye sólo los pacientes expuestos al riesgo de morir que han sido observados en la totalidad del período y ésta es su principal limitación, porque puede tenerse información adicional de períodos de supervivencia menor al intervalo de estudio y deben ser excluidos o censurados por razones metodológicas.

Con esta limitación sólo se incluyeron en el estudio los pacientes diagnosticados en los años 1998 y 1999 que fueron observados por 5 años.

Intervalo de confianza =  $P \pm 1,96 \times e.e.(P)$

$$\text{Error estándar: } e.e. (P) = \sqrt{\frac{P(1-P)}{N}}$$

$P$  (Proporción) = Tasa de supervivencia

$N$  = N° de sujetos

Método actuarial:

También se conoce como Tablas de vida, utiliza toda la información del seguimiento acumulado hasta la fecha de cierre del estudio. Para su cálculo requiere conocer el número de fallecidos y excluidos al final de cada período de estudio y proporciona el porcentaje de supervivencia en cada año del período.

Para construir la Tabla de vida se requiere conocer:

- Año desde el diagnóstico ( $i$ )
- El estado en el último contacto (vivo o muerto) y las exclusiones durante cada año desde el diagnóstico. Muerto: ( $m_i$ ) Visto vivo por última vez durante el año: ( $w_i$ )
- El número de pacientes vivos al comienzo de cada año, obtenido mediante sustracciones sucesivas de los pacientes fallecidos y excluidos ( $v_i$ )
- El número efectivo expuesto al riesgo de morir: se basa en el supuesto que los pacientes vistos vivos por última vez durante cualquier año del seguimiento fueron observados, por término medio durante la mitad de dicho año ( $r_i = v_i - (w_i/2)$ )

- La proporción de muertos durante cualquier año ( $q_i = m_i/r_i$ )
- La proporción de los que sobreviven al año ( $p_i = 1-q_i$ )
- La proporción de los supervivientes desde el diagnóstico hasta el final de cada año que corresponde a la tasa de supervivencia acumulada observada, y es el producto de las tasas anuales de supervivencia ( $\prod p_i$ )

Como ejemplo, del capítulo Supervivencia de la Publicación científica N° 95 de la IARC se presenta a continuación la forma de cálculo y construcción de la tabla de vida en 50 pacientes diagnosticados con Melanoma:

Año desde el diagnóstico	N° de vivos al comienzo del año	N° de muertos durante el año	N° de vistos vivos por última vez durante el año	N° real de expuestos al riesgo de morir	Proporción de muertos durante el año	Proporción de supervivientes del año	Proporción de supervivientes desde el primer tratamiento hasta el final de cada año
i	$v_i$	$m_i$	$w_i$	$r_i = v_i - (w_i/2)$	$q_i = m_i/r_i$	$p_i = 1-q_i$	$\prod p_i$
0	50	9	0	50,0	0,180	0,820	0,820
1	41	6	1	40,5	0,148	0,852	0,699
2	34	2	4	32,0	0,063	0,938	0,655
3	28	1	5	25,5	0,039	0,961	0,629
4	22	2	3	20,5	0,098	0,902	0,567
5	17		17				
		20	30				<b>57%</b>

Se observa que la tasa de supervivencia a 5 años es 57%, y además proporciona información respecto a los cambios de riesgo de morir en sucesivos intervalos de observación, generalmente mayor en los primeros años de observación, por ejemplo en el primer año es 18%, disminuyendo a 4% en el cuarto año.

Las tasas acumuladas permiten construir una curva que grafica la supervivencia en forma lineal y expresada en porcentaje.

Intervalos de confianza =  $P \pm 1.96 \times e.e.(P)$

Error estándar:

$$e.e.(P) = P \sqrt{\sum \frac{q_i}{r_i - m_i}} = P \sqrt{\sum \frac{m_i}{r_i(r_i - m_i)}}$$

En el ejemplo,  $e.e. = 0,567 \times \sqrt{0,017} = 0,075$  y el intervalos de confianza al 95% para la tasa de supervivencia de los pacientes a 5 años entre 0,42 y 0,72.

Método Kaplan Meier:

Este método fue propuesto por Kaplan y Meier en 1958, sigue vigente a la fecha y es el más utilizado. Permite calcular la proporción de pacientes que siguen vivos en intervalos pequeños conociendo la fecha de defunción registrada. Los cálculos son similares al método actuarial, pero a los pacientes excluidos de la observación se les considera que han sobrevivido todo el período de observación.

Continuando con el ejemplo de la serie de pacientes con melanoma, su cálculo se detalla en la siguiente página, como se observará con éste método la supervivencia acumulada a los 5 años de seguimiento es 56,9%, coincidente con el método actuarial.

Gráficamente se representa en líneas horizontales, con pasos verticales que corresponden a cada muerte, a diferencia de la tendencia lineal del método actuarial.

### Ejemplo Método Kaplan Meier

Año desde el diagnóstico	Nº de vivos al comienzo del mes	Nº de muertos	Excluidos	Nº real de expuestos al riesgo de morir	Proporción de muertes	Proporción de supervivientes	Supervivencia acumulada
i	$v_i$	$m_i$	$w_i$	$r_i = v_i - (w_i/2)$	$q_i = m_i/r_i$	$p_i = 1 - q_i$	$\prod p_i$
0	50	2		50	0,040	0,960	0,960
1	48	1		48	0,021	0,979	0,940
2	47	2		47	0,043	0,957	0,900
3	45	2		45	0,044	0,956	0,860
8	43	1		43	0,023	0,977	0,840
10	42	1		42	0,024	0,976	0,820
12	41	2		41	0,049	0,951	0,780
13	39	1		39	0,026	0,974	0,760
15	38	1		38	0,026	0,974	0,740
18	37	1		37	0,027	0,973	0,720
19	36	1		36	0,028	0,972	0,700
21	35		1	34,5			
27	34		2	33			
31	32		1	31,5			
33	31	1	1	30,5	0,033	0,967	0,677
34	29	1		29	0,034	0,966	0,654
38	28		1	27,5			
40	27		1	26,5			
41	26	1		26	0,038	0,962	0,629
43	25		1	24,5			
44	24		1	23,5			
46	23		1	22,5			
54	22		1	21,5			
55	21	1		21	0,048	0,952	0,599
56	20	1		20	0,050	0,950	0,569
57	19		2	18			
60	17	1	16	9			<b>56,9%</b>

Comparación de dos tasas de supervivencia:

Puede utilizarse el test de la z, que consiste en una estimación numérica de la probabilidad de que una diferencia mayor o menor a la observada sea sólo atribuible al azar.

$$z = \frac{|P_1 - P_2|}{\sqrt{(e.e.(P_1))^2 + (e.e.(P_2))^2}}$$

$P_1$ : Tasa supervivencia grupo 1    e.e.( $P_1$ ): Error estándar de  $P_1$

$P_2$ : Tasa supervivencia grupo 2    e.e.( $P_2$ ): Error estándar de  $P_2$

Si z es mayor a 1,96, la probabilidad que una diferencia mayor a la observada corresponda al azar es menor al 5%, y si z es mayor a 2,56, la probabilidad es menor al 1%, en ambos casos la diferencia observada se considera estadísticamente significativa.

Comparación de curvas de supervivencia en varios grupos:

Puede utilizarse el test logrank, que no limita la comparación en un único punto como el anterior, si no que utiliza la información de todo el período de seguimiento.

Para cada intervalo se calcula el número esperado de muertes en cada grupo ( $r_i$ ) y la proporción de los que fallecen durante el año ( $Q_i$ ) de todos los grupos juntos, se obtiene así las muertes esperadas (Muertes esperadas =  $\sum r_i \times Q_i$ ). Su cálculo se efectúa mediante programas estadísticos computacionales.

Para el análisis multifactorial se utiliza la regresión de Cox que permite obtener una estimación lineal de la probabilidad que ocurra un fallecimiento en función del tiempo y de un conjunto de variables independientes.

#### Sistema estadístico

Se utilizó el software estadístico Epi Info 2000 (versión 3.2.2 Abril 2004) y Winstat de Microsoft Excel para el análisis, construcción y comparación de curvas de supervivencia.

### **7. Limitaciones del estudio**

Sesgos del sistema de registro de cáncer:

- Pacientes residentes en la provincia de Valdivia, cuyo diagnóstico, tratamiento y controles médicos se efectúan en otra provincia y al momento de la defunción no se consigna el diagnóstico de cáncer en el certificado de defunción no serán considerados casos incidentes en la provincia.
- Pacientes residentes de otra provincia que aportan la dirección de familiares o relaciones de la ciudad para acceder a atención médica en el Hospital Regional de Valdivia.



Asimismo, por ser un estudio que identifica en forma retrospectiva factores de riesgo o factores pronósticos, su registro no siempre fue considerado en la ficha clínica.

## **8. Aspectos éticos**

Los Registros de Cáncer están autorizados mediante decreto del Ministerio de Salud para efectuar la recolección de información de los centros de salud públicos y privados, manteniendo la confidencialidad de los datos individuales. Para acceder a la información de pacientes de éste estudio, se ha garantizado y comprometido al Registro de Valdivia (basado en el modelo de confidencialidad del Registro de Granada-España), que los resultados presentados serán de tipo colectivo.

## CAPITULO VI: RESULTADOS

Se describen a continuación los resultados de los 317 pacientes incluidos en el estudio, cuya **base diagnóstica** fue histología del tumor primario 59,3%, histología de metástasis 9,8 %, investigaciones clínicas 17,7%, en forma clínica 4,1%, sólo por certificado de defunción (SCD) 8,8% y un caso por citología 0,3%.

Considera la incidencia y descripción del grupo de estudio y la estimación de supervivencia en forma global y en relación a sus características sociodemográficas, clínicas y del tumor.

### 1. Incidencia Cáncer de Vesícula biliar

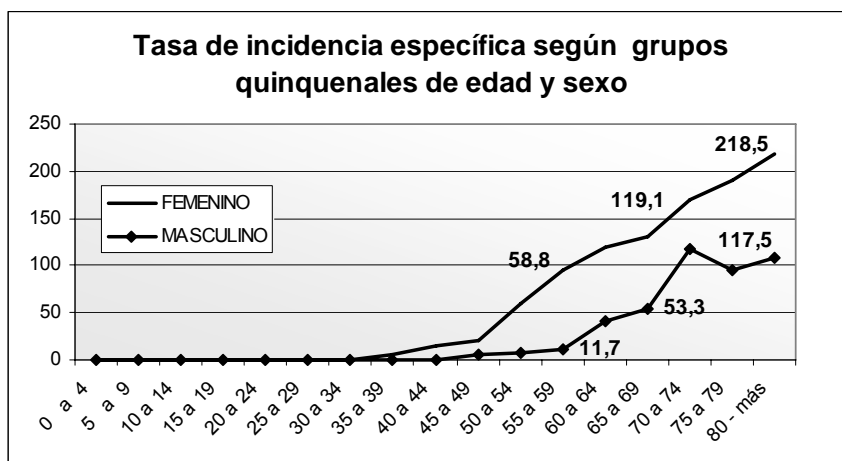
La **Incidenca de Cáncer** de Vesícula Biliar (CaVB) estimada en el grupo de estudio en ambos sexos correspondió a 17,8 por 100 mil habitantes y tasa estandarizada (TEE) 17,5 (IC: 15,5 – 19,4). No se observaron diferencias en la incidencia anual, rango entre 16,7 (año 2002) y 20 por 100 mil hab (año 2000).

En el sexo femenino la tasa cruda fue 27,4 por 100 mil y TEE 25,4 (IC 95%: 22,1 – 28,7); el sexo masculino presentó tasa cruda 8,5 y TEE 8,9 (IC 95%: 6,7 – 10,8). El riesgo relativo entre ambos grupos fue 2.9 (IC 95%: 2,3 – 3,7) y el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar antes de los 75 años, expresado mediante la

tasa acumulada: 2,2% ambos sexos, 1,2% sexo masculino y 3,1% sexo femenino.

En el siguiente gráfico es posible observar que la tendencia del CaVB por edad es creciente en ambos sexos, mayor en el sexo femenino y en edades más tempranas. En el sexo femenino la mayor tasa se presentó en el grupo 80 y más años (218,5 por 100 mil hab) y en el grupo 70-74 años en el sexo masculino (117,5 por 100 mil hab).

**Gráfico 2.** Tasa de incidencia específica según edad y sexo (100 mil hab), CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.



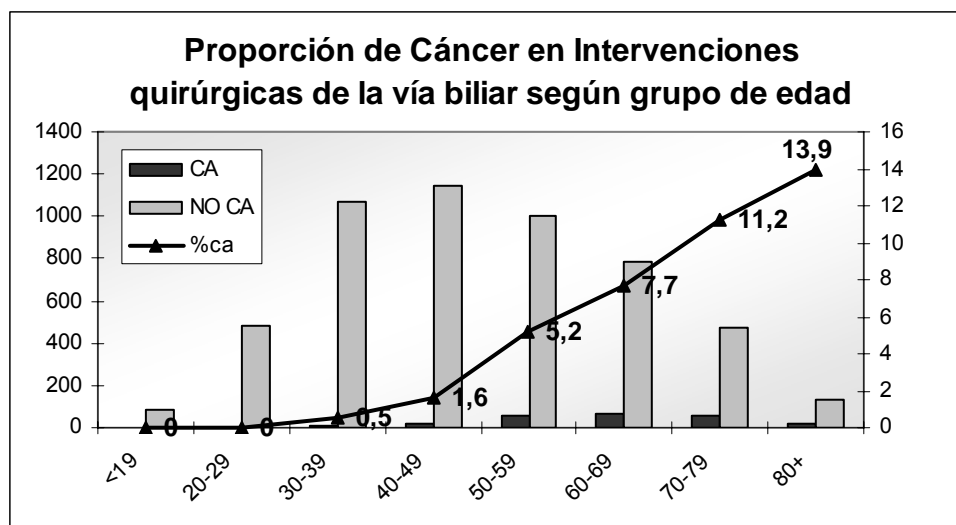
Se consideró perteneciente a la **etnia mapuche** al 16,1% del grupo de estudio y presentó incidencia de cáncer mayor al grupo no mapuche, TEE 24,3 y 16,2 con Riesgo relativo 1,5 (Diferencia significativa, Intervalo confianza 95%: 1,4 a 1,6).

La **Proporción de CaVB en Biopsias** (Tabla 4) efectuadas por intervenciones quirúrgicas de origen vesicular o de la vía biliar en el período 1998-2002 en la provincia de Valdivia correspondió a 4,1%. En los años de estudio varió entre 4,5% el año 2000 a 3,6% (año 2001). Tampoco hubo diferencia en la proporción de cáncer entre los sexos (4,1% en ambos). Sin embargo la tasa de positividad para cáncer en las biopsias aumenta exponencialmente con la edad (Tabla 4 y Gráfico 3); la edad media fue 64 años en el grupo con diagnóstico de Cáncer y 48 años en el grupo sin Cáncer ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 4.** Distribución Biopsias con y sin diagnóstico de CaVB según grupos de edad. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

<b>Grupo Edad</b>	<b>% Biopsias con Dg de CaVB</b>	<b>% Biopsias sin Dg de CaVB</b>	<b>(n)</b>
<19	0	1,6	83
20-29	0	9,3	481
30-39	2,2	20,7	1073
40-49	8,5	22,2	1167
50-59	24,6	19,4	1057
60-69	29,0	15,2	849
70-79	26,3	9,1	529
80+	9,4	2,5	151
<b>Total</b>	<b>4,1</b>	<b>95,9</b>	<b>5390</b>

**Gráfico 3.** Proporción de CaVB en Intervenciones quirúrgicas vía biliar. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.



En el Hospital Regional de Valdivia se realizaron 83,7% de las biopsias y 16,3% en el Laboratorio privado, presentando significativamente menos cáncer el Laboratorio privado ( $p < 0,05$ ) (Tabla 5).

**Tabla 5.** Biopsias realizadas en Intervenciones Quirúrgicas de la vía biliar. Provincia de Valdivia Quinquenio 1998-2002

Lugar	Biopsias con Dg CaVB		Biopsias sin Dg CaVB		Total
	(n)	%	(n)	%	
Hospital Regional	202	4,4	4390	95,6	4592
Laboratorio Privado	22	2,5	874	97,5	896
<b>Total</b>	<b>224</b>	<b>4,1</b>	<b>5264</b>	<b>95,9</b>	<b>5488</b>

## 1.1 Supervivencia Global

Mediante el **método directo** que incluye solo a los casos que tuvieron la posibilidad de ser observados durante todo el período de estudio la supervivencia global fue **10,1%** (IC 95%: 8,9 - 11,3) a los 36 meses (ingresados los años 1998 a 2001) y **8,5%** (IC 95%: 7,1 - 9,9) a los 60 meses (ingresados los años 1998 y 1999).

Estimada mediante el **método actuarial** y considerando la totalidad de los pacientes la supervivencia fue similar: **13,2%** (IC 95%: 9,5 - 16,9) a los 36 meses y **9,0%** a los 60 meses. (IC 95%: 5,2 - 12,7%).

Su cálculo se detalla en la siguiente tabla:

**Tabla 6.** Tasa Global de Supervivencia CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Año desde el Diagnóstico	Nº de vivos al comienzo del año	Nº de muertos durante el año	Nº de vistos vivos por última vez durante el año	Nº real de expuestos al riesgo de morir	Proporción de muertos durante el año	Proporción de supervivientes del año	Proporción de supervivientes desde el diagnóstico hasta el final de cada año
(i)	(vi)	(mi)	(wi)	(ri)=vi-(wi/2)	(gi)=mi/ri	(pi)=1-gi	llpi
0	317	242	2	316	0,766	0,234	0,2340
12	73	24	3	71,5	0,336	0,664	0,1555
24	46	6	11	40,5	0,148	0,852	<b>0,1324</b>
36	29	5	9	24,5	0,204	0,796	0,1054
48	15	2	3	13,5	0,148	0,852	<b>0,0898</b>
60	10	1	3	8,5	0,118	0,882	0,0792
>60	6	0	6	3	0	1	0,0792
<b>Total</b>		280	37				

Si se excluyen los casos ingresados con base diagnóstica SCD (sólo certificado de defunción), la supervivencia global prácticamente no cambia: a los 36 meses es **14,5%** (IC: 10,4 - 18,7) y **9,9%** a los 60 meses. (Intervalo de confianza 95%: 5,7 - 14% (Tabla 7).

**Tabla 7.** Tasa Global de Supervivencia CaVB sin incluir casos SCD. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

1	2	3	4	5	6	7	8
Año desde el Diagnóstico	Nº de vivos al comienzo del año	Nº de muertos durante el año	Nº de vistos vivos por última vez durante el año	Nº real de expuestos al riesgo de morir	Proporción de muertos durante el año	Proporción de supervivientes del año	Proporción de supervivientes desde el diagnóstico hasta el final de cada año
(i)	(vi)	(mi)	(wi)	(ri)=vi-(wi/2)	(gi)=mi/ri	(pi)=1-gi	∏pi
0	289	214	2	288	0,743	0,257	0,2570
12	73	24	3	71,5	0,336	0,664	0,1707
24	46	6	11	40,5	0,148	0,852	<b>0,1454</b>
36	29	5	9	24,5	0,204	0,796	0,1158
48	15	2	3	13,5	0,148	0,852	<b>0,0986</b>
60	10	1	3	8,5	0,118	0,882	0,0870
>60	6	0	6	3	0	1	0,0870
Total		252	37				

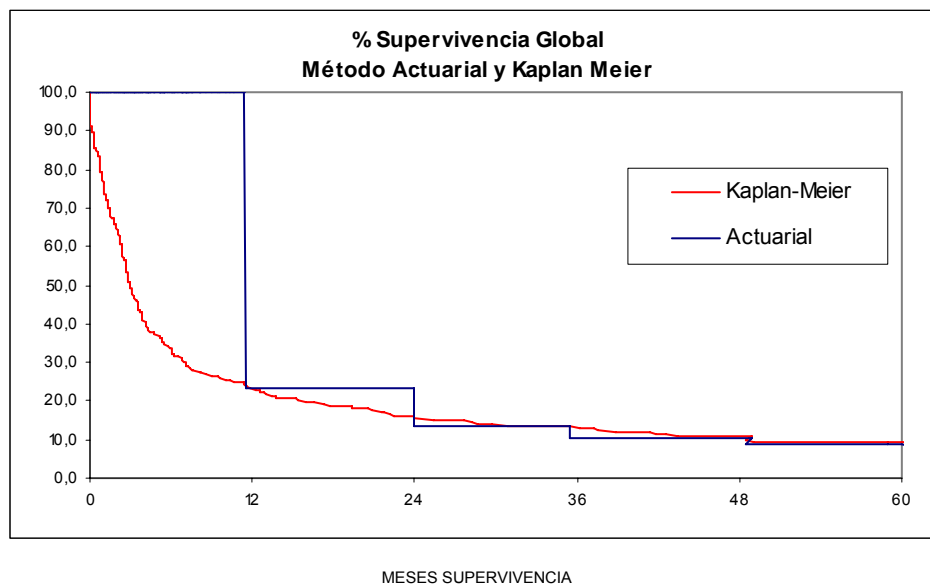
La diferencia entre ambas tasas, con y sin certificado de defunción, no fue significativa ( $z = 0,3$ )

La supervivencia global determinada por el **método Kaplan Meier**, que es más preciso porque toma en consideración la información exacta de cada uno de los 317 pacientes, fue algo mayor que lo estimado con el método actuarial, alcanzando a **13,4%** a los 36 meses (IC 95%: 9,5 - 17,2) y **9,3%** a los 60 meses

(IC 95%: 5,6 - 13). Si se excluyen los casos SCD (sólo certificado de defunción) la supervivencia global a los 36 meses fue **14,7%** (IC95%: 10,5 - 18,8) y **10,3%** (IC95%: 6,3 - 14,2) a los 60 meses. La mediana fue de 3 meses incluyendo la totalidad de los casos y 3,4 meses sin considerar los casos SCD.

En el siguiente gráfico es posible observar ambas curvas de supervivencia. El método actuarial revela además la proporción de pacientes que fallece durante el primer año 76% y 33% el segundo año.

**Gráfico 4.** % Supervivencia Global CaVB incluyendo casos SCD. Método Actuarial y Kaplan Meier. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.





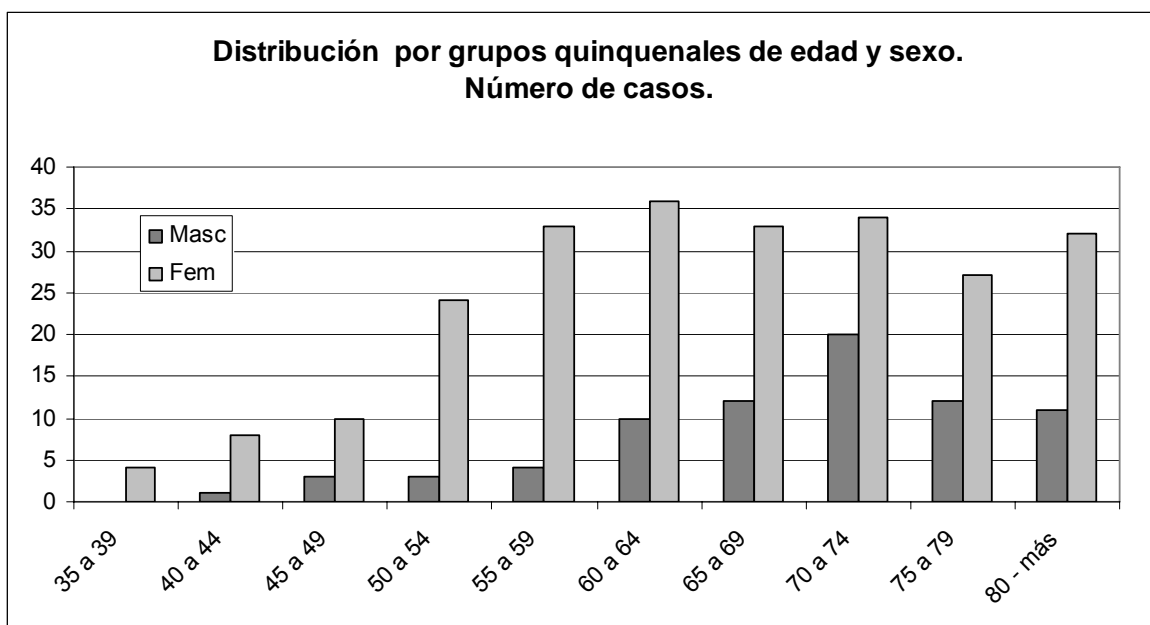
## 2. Características sociodemográficas

El 76% del grupo de estudio correspondió al **sexo** femenino y 24% masculino.

La **edad** promedio global fue 66,3 años (DS 12,02), mediana 67 años y rango entre 35 a 95 años. En el sexo masculino la media fue 69,7 años (DS 10,4), mediana 71 años y rango 42 a 90 años; en el sexo femenino la edad media fue 65,4 años (DS 12,3), mediana 65 años rango entre 35 y 95, significativamente inferior que en el hombre ( $p < 0,05$ ).

En el siguiente gráfico se observa la distribución de los casos, 8,2% en edades inferiores a los 50 años, entre los 50 y 74 años 65,9% y sobre 75 años 25,9%. En el sexo masculino sólo el 5% de los casos se presentó antes de los 50 años, el grupo 70 a 74 registró el mayor número de casos.

**Gráfico 5.** Distribución por grupos quinquenales de edad y sexo. Número de casos CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.



Las **comunas** Valdivia, La Unión, Panguipulli y Río Bueno concentran la mayor cantidad de casos , sin embargo la tasa por 100 mil habitantes es mayor en las comunas Corral, Máfil, Panguipulli y Paillaco, en relación a la tasa cruda y estandarizada por edad. La ruralidad en el grupo de estudio fue 29.7% (rango 12.3% en Valdivia y 55.4% en Futrono).

**Tabla 8.** Frecuencia relativa y tasa por 100 mil hab según comuna de residencia, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

<b>Comuna</b>	<b>(n)</b>	<b>Tasa cruda (100 mil hab)</b>	<b>TEE (100 mil hab)</b>	<b>FR (%)</b>
Corral	9	28,6	22,8	2,8
Máfil	10	26,8	23,6	3,2
Panguipulli	37	24,6	22,9	11,8
Paillaco	19	21,2	19,8	6,0
Lanco	14	19,1	17,9	4,4
La Unión	39	18,3	19,3	12,4
Valdivia	122	18,0	17,9	38,7
Río Bueno	27	15,6	15,0	8,5
Lago Ranco	8	14,1	13,4	2,5
Mariquina	13	13,5	11,8	4,1
Futrono	9	11,2	12,9	2,8
Los Lagos	10	10,4	10,0	3,2
<b>Total</b>	<b>317</b>	<b>17,8</b>	<b>17,5</b>	<b>100</b>

Aunque las **características sociodemográficas** no se establecieron en la totalidad de los casos por registro incompleto en las fuentes de información utilizadas, fue posible observar en el área del trabajo que la principal **actividad productiva** en el sexo masculino correspondió a la agricultura e industria (60,6%,

n 23) y la **actividad laboral** a obreros y jornaleros (57,1%, n 35). Asimismo, aunque no corresponde a un criterio de clasificación de fuerza laboral, se incluyó la categoría: labores en el hogar por corresponder a la más frecuente del grupo en el sexo femenino (85,4%, n 117).

La **previsión de salud** fue mayoritariamente del sistema público de salud (Fonasa: Fondo Nacional de Salud), 36,1% grupo A y 45,4% grupo B, sólo el 6,4% pertenece al sistema privado de previsión de salud. Acceso al sistema **educacional** básico tuvieron 61,5% de los pacientes, el acceso a educación media o superior fue mayor en hombres y también presentaron menor porcentaje sin escolaridad.

La condición **saneamiento básico** completo incluyendo acceso a electricidad, agua potable y eliminación sanitaria de excretas fue 60,6%.

Las características relacionadas con **estilos de vida** presentan diferencias en ambos sexos, el consumo de tabaco y alcohol son predominantes en el sexo masculino y el sobrepeso y obesidad en el sexo femenino ( $p < 0,05$ ). El grupo sanguíneo predominante fue 0-IV, especialmente en el sexo masculino.

(Tabla 9)

**Tabla 9.** Características Sociodemográficas según sexo. CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

Característica	(n)	Hombres (H) %	Mujeres (M) %
Previsión	280 (H:69 M:211)		
• Fonasa A	101	30,4	37,9
• Fonasa B	127	49,3	44,1
• Fonasa C y D	34	13	11,8
• Isapre, Particular	18	7,2	6,2
Saneamiento básico	176(H:43 M:133)		
• Completo	107	62,8	60,2
• Incompleto	69	37,2	39,8
Escolaridad	247(H:65 M:182)		
• Sin escolaridad	57	16,9	25,3
• 1 a 3 años	58	21,5	24,2
• 4 a 6 años	94	35,4	39,0
• Mayor de 7 años	38	26,2	11,5
Consumo Tabaco	186(H:50 M:136)		
• No fuma	143	66	80,9
• Fuma	43	34	19,1
Consumo Alcohol	185(H:52 M:133)		
• No consume	107	32,7	67,7
• Ocasional	64	40,4	32,3
• Bebedor moderado	8	15,4	0
• Alcoholismo	6	11,5	0
Estado Nutricional	127(H:21 M:106)		
• Normal	24	19	18,9
• Sobrepeso	41	57,1	27,4
• Obeso	62	23,8	53,8
Grupo sanguíneo	98(H:18 M:81)		
• Grupo AB-I	1	0	1,2
• Grupo A-II	35	23,5	38,3
• Grupo B-III	6	0	7,4
• Grupo 0-IV	56	76,5	53,1

Entre los factores de riesgo relacionados con el cáncer de vesícula biliar, el antecedente familiar de litiasis o cáncer de vesícula biliar no se encontró registrado en Ficha Clínica, sólo 2 casos refirieron antecedente de cáncer de vesícula biliar (hermana y tío), 2 casos de cáncer gástrico (madre) y 5 casos de cáncer digestivo sin especificar localización.

El uso de estrógenos exógenos sólo se registró en tres pacientes pero en forma transitoria e irregular no superior a 6 meses.

La presencia de tumores múltiples se constató en 4 pacientes, 3 del sexo femenino quienes posterior al diagnóstico de cáncer de vesícula biliar presentaron cáncer cervicouterino, cáncer ovárico y melanoma maligno y un paciente sexo masculino que presentaba cáncer de próstata previo al diagnóstico

En el sexo femenino, los **antecedentes ginecoobstétricos** se resumen en la Tabla 10, la edad al primer parto sólo se registró en 18 pacientes con mediana 20 años (15 a 43), menarquia con mediana 14 años (rango 11 a 18) y menopausia 48 años (rango 34 a 63). La paridad correspondió principalmente a 4 o más hijos (rango 0 a 20).

**Tabla 10.** Antecedentes Ginecoobstétricos, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

<b>Antecedentes Gineco obstétricos</b>	<b>(n)</b>	<b>%</b>
Menarquia		
▪ Menor o igual a 12 años	29	24,2
▪ Mayor a 12 años	91	75,8
Menopausia		
▪ Menor o igual a 40 años	16	13,7
▪ Mayor a 40 años	101	86,3
Paridad		
▪ Sin hijos	4	2,4
▪ 1 a 3 hijos	64	38,3
▪ Mayor o igual a 4 hijos	99	59,3

## 2.1 Supervivencia por factores sociodemográficos y de riesgo

La supervivencia observada en el análisis univariado de las principales características sociodemográficas sólo mostró diferencia significativa en la característica edad, siendo mayor en el grupo menor de 50 años (Tabla 11).

Otras características que no presentaron diferencia significativa fueron consumo de alcohol, tabaco, estado nutricional, grupo sanguíneo y los indicadores ginecoobstétricos (menarquia, menopausia, paridad).

**Tabla 11.** % Supervivencia (SV) Factores sociodemográficos y de riesgo, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

Característica	Mediana Meses SV	% SV 36 m	I.C. 95%	% SV 60 m	I.C. 95%	p
Sexo						
• Femenino	3,1	15,0	(10,4-19,6)	9,6	(5,2-14,1)	NS
• Masculino	2,3	8,1	(1,8-14,4)	8,1	(1,8-14,4)	
<b>Grupo edad</b>						
• <50	3,7	15,4	(2,0-29,0)	15,4	(2,0-29,0)	<b>&lt;0.05</b>
• 50-79	3,1	14,4	(10,0-19,0)	9,6	(5,0-14,0)	
• 80 y más	0,9	5,8	(0-13,0)	5,8	(0-13,0)	
Etnia						
• Mapuche	4,1	15,3	(5,0-15,0)	7,6	(3,0-12,0)	NS
• No Mapuche	3,0	12,3	(3,0-21,0)	9,6	(6,0-14,0)	
Escolaridad						
• Sin escolaridad	2	2,3	(0-6,6)	2,3	(0-6,6)	NS
• 1 a 3 años	2,8	1,7	(0-5,0)	0		
• 4 a 6 años	2,7	4,7	(0,2-9,1)	0		
• 7 y más	2,5	0		0		
Saneamiento Básico						
• Completo	4,5	21,0	(13,0-29,0)	14,8	(7,0-23,0)	NS
• Incompleto	3,5	16,4	(7,0-25,0)	9,2	(1,0-19,0)	
Ruralidad						
• Urbano	2,8	13,6	(8,9-18,2)	10,3	(6,0-15,0)	NS
• Rural	3,6	12,8	(6,0-19,6)	7,3	(1,0-14,0)	
Previsión						
• Fonasa A	3	13,1	(6,4-19,8)	7	(0,6-13,4)	NS
• Fonasa B	3,5	16,5	(9,7-23,3)	13,9	(7,3-20,5)	
• Fonasa C y D	3,6	14,7	(2,8-26,6)	9,8	(0-20,9)	
• Isapre y Particular	3,3	8,3	(0-22,7)	8,3	(0-22,7)	

NS: No significativo

### 3. Características clínicas

Aunque se tuvo acceso a la revisión de la ficha clínica en 277 casos, se observó registro ausente o insuficiente en algunas variables de estudio del ámbito clínico, señalándose el universo de cada característica.

La **presentación clínica inicial** (n 256) correspondió principalmente a patología benigna de vesícula o vía biliar 60,5%, patología neoplásica 31,3% y otros diagnósticos 8,2%. No se observaron diferencias significativas por grupos etáreo o sexo pero sobre los 50 años predominó la sospecha de patología neoplásica y fue más frecuente también en el sexo masculino.

**Tabla 12.** Distribución según Diagnóstico de ingreso, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

<b>Diagnóstico inicial</b>	<b>(n)</b>	<b>%</b>
Patología benigna	155	
▪ Cólico biliar – Observación litiasis	48	18,8
▪ Colecistitis aguda	40	15,6
▪ Síndrome icterico - Observación litiasis	30	10,4
▪ Abdomen agudo - Observación litiasis	7	2,7
▪ Colangitis	3	1,2
▪ Síndrome icterico	27	10,5
Patología neoplásica	80	
▪ Observación neoplasia vesicular	44	17,2
▪ Síndrome icterico – Obs neoplasia vesicular	36	14,1
Otros	21	8,2

El **inicio de la sintomatología** en un lapso menor o igual a un mes antes de la fecha diagnóstico fue 84,6%, 8,2% en el transcurso del segundo mes y 7,2% mayor a 2 meses.

El diagnóstico fue incidental, es decir, no sospechado antes del diagnóstico anatomopatológico en 45 pacientes (14,2%).

Los **síntomas y signos** más frecuentes (n 230) correspondieron a dolor en hipocondrio derecho 82,8%, compromiso del estado general 29,1%, fiebre 22,7%, náuseas-vómitos 42,6%, síndrome icterico 53,6%, masa palpable 30,4% y disminución de peso 38,2%.

**La etapa clínica** basada en la clasificación TNM, y sus componentes **T**:Tumor **N**:Ganglio **M**: Metástasis se presentan en la Tabla 13. En etapa IV se clasificó 71,6% de los pacientes y 24,2% de ellos sin verificación microscópica correspondiendo a los casos diagnosticados por clínica, exploración clínica o sólo certificado de defunción. En los componentes T, N, M la proporción de casos desconocidos es mayor por criterios de clasificación más específicos.



**Tabla 13.** Distribución según Etapa clasificación TNM y sus componentes, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

<b>Etapa</b>	<b>(n)</b>	<b>%</b>
Etapa I	17	5,4
Etapa II	27	8,5
Etapa III	40	12,6
Etapa IV		
▪ IV A	71	22,4
▪ IV B	101	31,9
▪ IV Clínica	27	8,5
▪ IV SCD	28	8,8
X Desconocido	6	1,9
<b>Total</b>	<b>317</b>	<b>100</b>

<b>Componentes</b>	<b>(n)</b>	<b>%</b>
<b>T: Tumor</b>		
1-A	9	2,8
1-B	8	2,5
2	34	10,7
3	48	15,2
4	128	40,4
X Desconocido	90	28,4
<b>Total</b>	<b>317</b>	<b>100</b>
<b>N: Ganglio</b>		
0	35	11,0
1	31	9,8
2	6	1,9
X Desconocido	245	77,3
<b>Total</b>	<b>317</b>	<b>100</b>
<b>M: Metástasis</b>		
0	16	5,0
1	89	28,1
X Desconocido	212	66,9
<b>Total</b>	<b>317</b>	<b>100</b>

El **diagnóstico de litiasis** sin considerar los casos sólo certificado de defunción se estableció en 88,2% de los pacientes (n 255), no presentó diferencia por sexo o edad y se realizó por descripción durante la cirugía (44,3%), ecografía (38,8%), hipertrofia muscular en informe anatomopatológico (1,2%) y clínica (15,7%). No se logró determinar por invasión neoplásica en 10 % y no se describió en 1,8%.

El **número** de cálculos (n 151) encontrado fue mayor a 5 en 68,9%, 2 a 5 cálculos 7,3% y un cálculo 23,8% y el **tamaño** (n 118) medianos 41,5%, grandes 30,5% y pequeños 28%. El registro se efectuó principalmente en forma cualitativa.

El **tratamiento** se consideró curativo sólo en 34 casos (11,8%).

### **3.1 Supervivencia según características clínicas**

Se observó menor supervivencia en los pacientes que presentaron un lapso mayor a 2 meses entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico (0% a 36 meses) que aquellos que presentaron un cuadro agudo inferior a un mes (16% a 36 meses con IC 95%: 10,4 - 21,5).

Los síntomas y signos que influyeron significativamente en la supervivencia fueron compromiso del estado general, baja de peso, presencia de síndrome icterico y presencia de masa palpable (Tabla 14). La presencia de litiasis en cantidad o tamaño no fue un factor significativo en la supervivencia.

**Tabla 14.** % Supervivencia (SV) Síntomas y signos significativos, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

Característica	Mediana Meses SV	% SV 36 m	I.C .95%	% SV 60 m	I.C. 95%	p
Compromiso del estado general						
• Presente	2,3	7,5	(1,2-13,8)	7,5	(1,2-13,8)	<b>&lt;0.05</b>
• Ausente	3,9	16,9	(11,0-22,8)	10,2	(4,5-15,9)	
Baja de peso						
• Presente	2,7	3,6	(0-7,6)	0	<b>(8,5-22,9)</b>	<b>&lt;0.05</b>
• Ausente	3,8	19,1	(12,3-25,9)	15,7		
Síndrome icterico						
• Presente	2,8	11,7	(6,0-17,4)	7,2	<b>(1,8-12,6)</b>	<b>&lt;0.05</b>
• Ausente	3,9	17,6	(10,2-25,0)	11,6		
Masa palpable						
• Presente	2,6	4,4	(0-9,2)	4,4	<b>(0-9,2)</b>	<b>&lt;0.05</b>
• Ausente	3,8	17,8	(11,7-23,9)	10,7		

La etapa clínica y sus componentes determinada por la clasificación TNM y sin considerar los casos SCD presentó diferencias significativas en la supervivencia (Tabla 15), fue mayor en etapa I y II (51,8 y 32,5 a los 60 meses) que en etapas más avanzadas (20% en etapa III y 1,9% en etapa IV a los 60 meses).

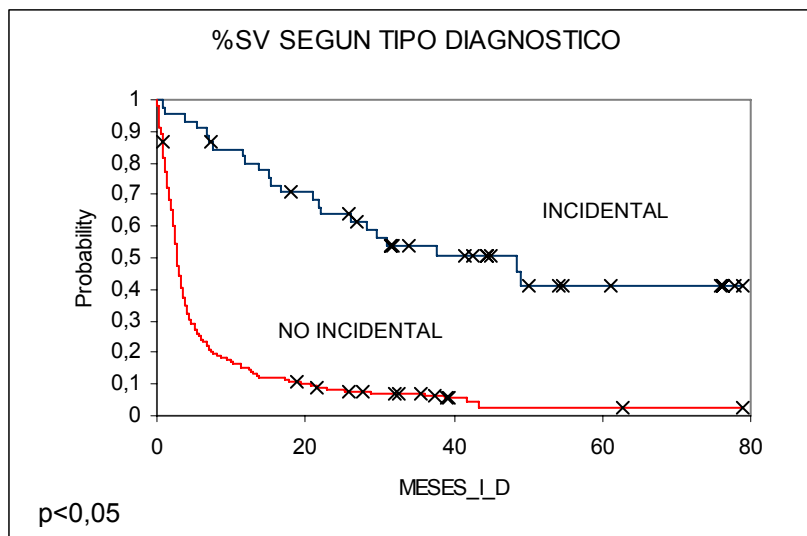
**Tabla 15.** % Supervivencia (SV) según Etapa TNM y sus componentes, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

<b>Característica</b>	<b>Mediana Meses SV</b>	<b>% SV 36 m</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>% SV 60 m</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>Etapa</b>						
I	37,3	64,7	(42,0-87,4)	51,8	<b>(22,7-80,9)</b>	<b>&lt;0.05</b>
II	27,6	62,0	(43,3-80,7)	32,5	<b>(9,0-56,0)</b>	
III	12,8	23,4	(10,1-36,7)	20,0	<b>(7,1-32,9)</b>	
IV	2,5	2,9	(0,6-5,2)	1,9	<b>(0-4,1)</b>	
<b>T: Tumor</b>						
1	37,3	64,7	(42,0-87,4)	51,8	<b>(22,7-80,9)</b>	<b>&lt;0.05</b>
2	25,9	54,0	(36,8-71,2)	31,2	<b>(11,2-51,2)</b>	
3	11,1	18,8	(7,8-29,8)	16,1	<b>(5,5-26,7)</b>	
4	2,7	2,9	(0-5,9)	1,5	<b>(0-4,0)</b>	
<b>N: Ganglio</b>						
0	30,9	60,4	(43,4-77,4)	37,0	<b>(16,7-59,3)</b>	<b>&lt;0.05</b>
1	7,3	10,3	(0-21,3)	6,9	<b>(0-16,1)</b>	
2	3,0	0		0		
<b>M: Metástasis</b>						
0	41,6	68,8	(46,1-91,5)	60,2	<b>(34,8-85,6)</b>	<b>&lt;0.05</b>
1	2,3	0		0		

En relación al Diagnóstico, la supervivencia en pacientes con cáncer de tipo incidental (diagnosticados durante el examen histopatológico) a 60 meses fue 41,2% (IC 95%: 24,2 - 58,2) y 2,8% si no es incidental (IC 95%: 0 – 5,9%).

(Gráfico 6)

**Gráfico 6.** % Supervivencia (SV) según tipo de diagnóstico, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.



Asimismo y excluyendo los casos SCD (sólo certificado de defunción) si el Diagnóstico se efectuó con verificación microscópica (histología de tumor primario, metástasis o citología) la mediana de supervivencia fue 4,3 meses en relación a 1,4 meses en aquellos que no tuvieron acceso a histología (diagnóstico sólo clínico o por investigaciones clínicas). Con verificación microscópica la supervivencia a 36 meses fue 18% (IC 95%: 12,7 - 23,3) y 13% (IC 95%: 7,8 - 18,2) a 60 meses y sin verificación microscópica 1,4% (IC 95%: 0 - 4,3) en ambos períodos ( $p < 0.05$ )

La mediana de supervivencia con tratamiento curativo fue 37,6 meses y 2,8 con terapia paliativa.

A los 36 meses el grupo de pacientes con tratamiento curativo presentó supervivencia 68% (IC 95%: 52,5 - 84,9) y 48% (IC 95%: 28,4 - 69,2) a los 60 meses, en el grupo con tratamiento paliativo 4% (IC 95%: 1,8 - 7,7) y 2% (IC 95%: 0 - 5,6) respectivamente ( $p < 0.05$ ).

#### **4. Características del Tumor**

La **verificación microscópica** se estableció en 220 pacientes, 90% en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Regional de Valdivia y 10% en el sector privado. En 128 biopsias se aplicó protocolo completo de análisis y parcial en 92 por características insuficientes de la muestra.

Las principales características se presentan en la Tabla 16. Macroscópicamente se consignó el tamaño de la vesícula biliar y el tumor, como también su forma, siendo la característica infiltrativa la más frecuente. El tumor se ubicó principalmente en el fondo vesicular o comprometiendo además el cuerpo.

En el aspecto microscópico el tumor fue de característica incipiente 15,3% (compromiso mucosa y muscular) y avanzado 84,7% (compromiso subserosa, serosa o extravescicular), la morfología fue 91% adenocarcinoma y el tipo moderado de diferenciación 56%.

**Tabla 16.** Características anatomopatológicas, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

<b>Característica</b>	<b>(n)</b>	<b>%</b>
<b>Tamaño vesícula biliar</b>	130	
• < 7.5 cm	40	30,8
• 7.5 - 10 cm	51	39,2
• > 10 cm	39	30,0
<b>Tamaño tumor</b>	71	
• <2.5 cm	27	38,0
• 2.5 -5 cm	33	46,5
• >5 cm	11	15,5
<b>Tipo macroscópico</b>	127	
• Papilar	4	3,1
• Nodular	6	4,7
• Papilar infiltrativo	14	11,0
• Nodular infiltrativo	32	25,2
• Infiltrativo	45	35,4
• Inaparente	26	20,5
<b>Ubicación</b>	128	
• Fondo	31	24,2
• Fondo – cuerpo	25	19,5
• Cuerpo	20	15,6
• Cuerpo – cuello	9	7,0
• Cuello	7	5,5
• Toda	36	28,1
<b>Profundidad</b>	144	
• Mucosa	7	4,9
• Muscular	15	10,4
• Subserosa	34	23,6
• Serosa	58	40,3
• Extravesicular	30	20,8
<b>Morfología</b>	220	
Adenocarcinoma	200	
• Células claras	2	0,9
• Células en anillo de sello	6	2,7
• Mucinoso	5	2,3
• Papilar	15	6,8
• Tubular	85	38,6
• Tubulo papilar	31	14,1
• Adenocarcinoma, SAI	56	25,5
Carcinoma	18	
• Adenoescamoso	4	1,8
• Células escamosas queratinizante	3	1,4
• Indiferenciado	3	1,4
• Neuroendocrino	2	0,9
• Carcinoma, SAI	6	2,7
Neoplasia maligna, SAI	2	0,9
<b>Diferenciación</b>	189	
• Bien diferenciado	20	10,6
• Moderadamente diferenciado	106	56,1
• Mal o indiferenciado	63	33,3

La Permeación angiolinfática (n 102) fue positiva en 58,8%, el Infiltrado linfocitario peritumoral (n 62) estuvo presente en 91,9%, el Compromiso del límite proximal (n 61) fue positivo en 52,5% y el Compromiso del ganglio cístico (n 57) correspondió a 50,9%.

#### **4.1 Supervivencia según características del tumor**

Todos los casos con verificación microscópica analizados con protocolo histopatológico completo de vesícula biliar presentaron mejor supervivencia que los casos diagnosticados sin protocolo por características insuficientes de la muestra: 19% (IC 95%: 10,9 - 27,1) y 4% (IC 95%: 0 - 8) a 60 meses con diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).

En la siguiente tabla se presenta el análisis univariado de supervivencia en relación a aspectos macroscópicos del tumor. La supervivencia fue mayor en los pacientes que presentan el tipo macroscópico papilar, ubicados en el fondo vesicular y con tamaño del tumor inferior a 2,5 cm. El tamaño de la vesícula biliar no fue significativo (Tabla 17).



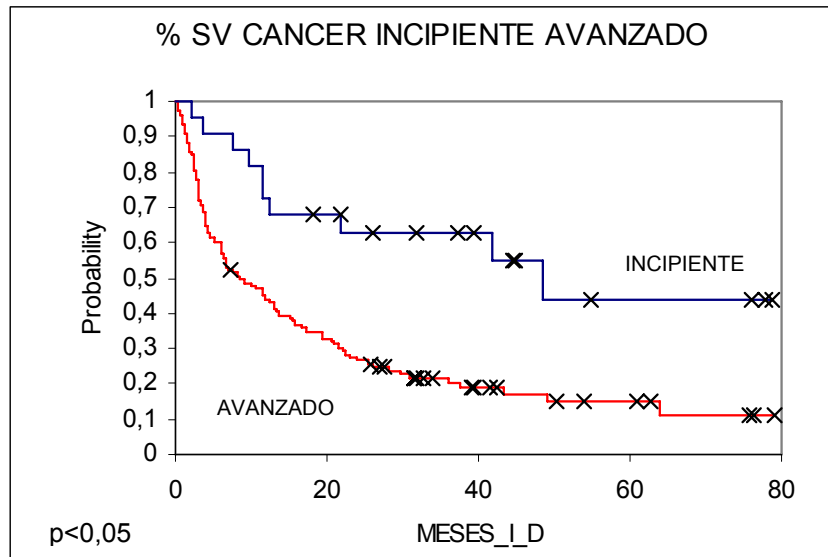
**Tabla 17.** % Supervivencia (SV) Características Macroscópicas, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

Característica	Mediana Meses SV	% SV 36 m	I.C. 95%	% SV 60 m	I.C. 95%	p
Tamaño vesícula						
• <7.5 cm	10,2	26,7	(12,7-40,7)	16,7	(2,5-30,9)	NS
• 7.5-10 cm	13,3	31,9	(18,8-45,0)	23,0	(10,2-35,8)	
• 10 cm	11,7	27,4	(13,2-41,6)	19,1	(5,2-33,0)	
Tamaño del tumor						
• < 2.5 cm	22,1	51,6	(32,7-70,5)	51,6	<b>(32,7-70,5)</b>	<0,05
• 2.5-5 cm	11,4	21,3	(6,7-35,9)	7,9	<b>(0-21,1)</b>	
• > 5 cm	3,1	18,2	(0-44,5)	18,2	<b>(0-41,0)</b>	
Tipo macroscópico						
• A: Papilar	38,3	75,0	(32,6-100)	75,0	<b>(32,6-100)</b>	<0,05
• B: Nodular	9,4	20,8	(0-56,9)	20,8	<b>(0-56,9)</b>	
• C: Papilar infiltrativo	25,8	47,6	(20,1-75,1)	31,8	<b>(0,5-63,1)</b>	
• D: Nodular infiltrativo	7,4	24,3	(9,2-39,4)	9,7	<b>(5,7-25,1)</b>	
• E: Infiltrativo	4,1	8,9	(0,6-17,2)	8,9	<b>(0,6-17,2)</b>	
• I: Inaparente	30,5	57	(37,7-76,3)	33,3	<b>(11,9-54,7)</b>	
Ubicación						
• Cuello	26,9	38,1	(0-77,2)	19,0	<b>(0-51,9)</b>	<0,05
• Cuerpo	14,2	42,2	(19,7-64,7)	33,8	<b>(10,5-57,1)</b>	
• Fondo	22,9	48,4	(30,8-66,0)	38,7	<b>(16,7-60,7)</b>	
• Cuerpo-Cuello	12,9	33,3	(0,8-65,8)	16,7	<b>(0-44,5)</b>	
• Fondo- Cuerpo	11,5	22,5	(5,6-39,4)	22,5	<b>(5,6-39,4)</b>	
• Toda	4,7	11,1	(0,8-21,4)	3,7	<b>(0-10,5)</b>	

NS: Nosignificativo

Se observó mejor supervivencia ( $p < 0,05$ ) si el tumor según su **profundidad** fue de tipo incipiente: 62,9% (IC 95%: 42,4 - 83,4) a los 36 meses y 44,1% (IC 95%: 17,4 - 70,1) a los 60 meses, o de tipo avanzado: 21,6% (IC 95%: 13,8-29,4) y 15,1% (IC 95%: 7,4-22,8) respectivamente. La mediana de supervivencia en pacientes con cáncer incipientes fue 28,9 meses y 8,1 meses con cáncer avanzado. (Gráfico 7)

**Gráfico 7.** % Supervivencia (SV) según profundidad, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.

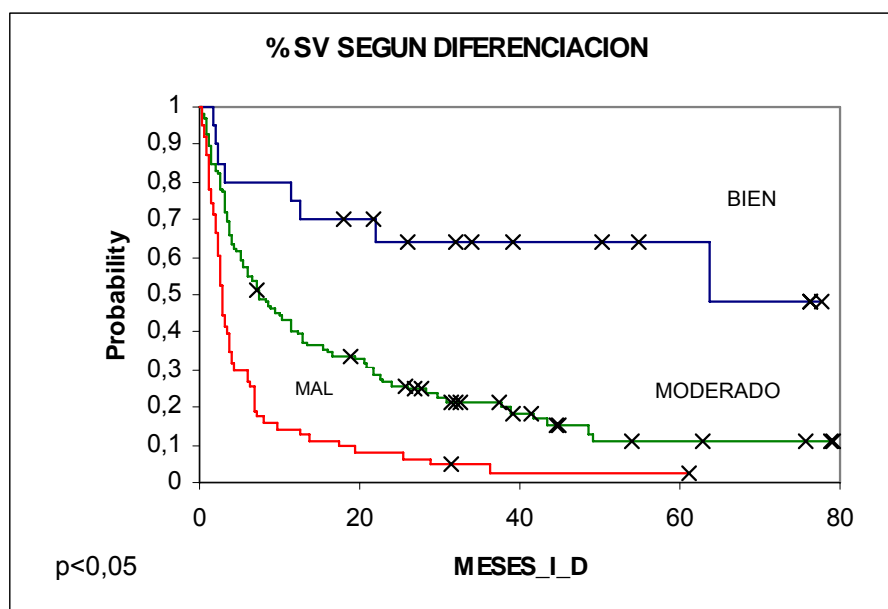


A mayor profundidad histológica la supervivencia fué menor ( $p < 0,05$ ), 86% a 36 meses si comprometió mucosa (IC 95%: 59,8 - 100), 53% muscular (IC 95%: 26,8 - 78,2) , 39% subserosa (IC 95%: 21,7 - 55,7) , 17% serosa (IC 95%: 7,5 - 26,9) y 3,3% (IC 95%: 0 - 9,7) si existió compromiso extravesicular. A los 60 meses disminuye la supervivencia, pero igualmente fue mejor si solo comprometió mucosa y muscular.

No se observaron diferencias en la supervivencia según los **tipos morfológicos** adenocarcinoma y carcinoma, sin embargo al interior del grupo adenocarcinoma la supervivencia fue mejor en los pacientes que presentaron el tipo papilar : 46,7% (IC 95%: 20,8 - 71,2) a 36 y 60 meses ( $p < 0,05$ ).

Si el **grado de diferenciación** tumoral fue bien diferenciado se observó mejor supervivencia ( $p < 0,05$ ), 64,2% (IC 95%: 42,8 - 85,6) a 36 y 60 meses en relación al tipo mal o indiferenciado 4,8% (IC 95%: 0 - 10) a los 36 meses y 2,4% (IC 95%: 0 - 6,6) a los 60 meses (Gráfico 8).

**Gráfico 8.** % Supervivencia (SV) según diferenciación, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002.



Asimismo la supervivencia fue menor si los indicadores de diseminación tumoral estaban comprometidos: ganglio cístico y límite proximal, como también si existió presencia de permeación vascular o linfática y reacción linfocitaria peritumoral ( $p < 0,05$ ) (Tabla 18).

**Tabla 18.** % Supervivencia (SV) según Indicadores diseminación tumoral, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio. 1998-2002.

Característica	Mediana Meses SV	% SV 36 m	I.C .95%	% SV 60 m	I.C. 95%	p
Permeación angiolinfática						
▪ Presente	4,2	16,1	(7,0-25,2)	8,3	(0,4-16,2)	<b>&lt;0,05</b>
▪ Ausente	23,9	43	(28,2-57,8)	34,8	(19,0-50,6)	
Infiltrado linfocitario						
▪ Presente	41,8	21,7	(10,8-32,6)	16,1	<b>(5,5-26,7)</b>	<b>&lt;0,05</b>
▪ Ausente	8,1	60	(17,1-100)	40	<b>(0-82,9)</b>	
Límite proximal						
▪ Comprometido	7,1	20,5	(6,5-34,5)	6,8	<b>(0-18,7)</b>	<b>&lt;0,05</b>
▪ Sin compromiso	21,9	45,3	(27-63,6)	30,2	<b>(11,7-48,7)</b>	
Ganglio cístico						
▪ Comprometido	6,7	6,5	(0-15,1)	6,5	<b>(0-15,1)</b>	<b>&lt;0,05</b>
▪ Sin compromiso	28,7	55	(37,2-72,8)	30,7	<b>(9,6-51,8)</b>	

## 5. Análisis multivariado de supervivencia

De las principales características sociodemográficas que se incluyeron en el análisis multivariado, sólo se mantuvo significativa la edad como factor de riesgo. Los pacientes mayores de 80 años tuvieron un 90% de riesgo adicional de morir en relación a los menores de 50 años, el grupo de edad 50 a 79 años no presentó exceso de riesgo (Tabla 19).

**Tabla 19.** Análisis multivariado características sociodemográficas, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002. (n 312)

<b>Característica</b>		<b>RR</b>	<b>I.C 95%</b>	<b>p</b>
Sexo	(Masc/Fem)	0,8	0,6 - 1,0	0,10
<b>Edad</b>	(50-79/<50)	1,1	0,7 - 1,7	0,72
	<b>(80+/&lt;50)</b>	<b>1,9</b>	<b>1,1 - 3,3</b>	<b>0,01</b>
Ruralidad	(R/U)	1,0	0,7 - 1,3	0,74
Etnia	(Map/No Map)	0,9	0,6 - 1,2	0,49

En el ámbito clínico sólo el modelo que incluyó la sintomatología: ictericia, baja de peso y masa palpable fue significativo en todas las variables (Tabla 20). Los pacientes que presentaron ictericia y baja de peso presentaron mayor riesgo de morir (RR 1,4) en relación a quienes no presentaron la característica y cuando existió masa palpable el riesgo fue 1,6.

**Tabla 20.** Análisis multivariado presentación clínica síntomas y signos, CaVB. Provincia de Valdivia Quinquenio 1998-2002. (n 209)

<b>Característica</b>		<b>RR</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>Ictericia</b>	(+/-)	<b>1,4</b>	1,05 - 1,9	<b>0,02</b>
<b>Baja de peso</b>	(+/-)	<b>1,4</b>	1,02 - 1,9	<b>0,03</b>
<b>Masa palpable</b>	(+/-)	<b>1,6</b>	1,2 - 2,2	<b>0,00</b>

En el modelo que incluyó las características del tumor y etapa clínica presentaron mayor riesgo de morir los pacientes con tumores moderadamente diferenciado (RR 2,8) y mal diferenciados (RR 4,3) En relación a la etapa, sólo fue significativa y predictiva la etapa 4 en relación a la etapa 1 (RR 6,6) (Tabla 21).

**Tabla 21.** Análisis multivariado etapa clínica y características del tumor, CaVB. Provincia de Valdivia Quinquenio 1998-2002. (n 127)

<b>Característica</b>		<b>RR</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>Diferenciación</b>	(Mod/Bien)	<b>2,8</b>	1,3-6,2	<b>0,00</b>
	(Mal/Bien)	<b>4,3</b>	1,9-9,9	<b>0,00</b>
<b>Etapa</b>	(2/1)	1,0	0,3-3,4	0,99
	(3/1)	1,9	0,5-7,1	0,35
	<b>(4/1)</b>	<b>6,6</b>	1,8-24,6	<b>0,00</b>
<b>Profundidad</b>	(Av/Incip)	0,9	0,3-2,6	0,79

Finalmente, en el modelo que incluyó la totalidad de las características con riesgo significativo en el análisis previo, se mantienen como variables predictoras de mayor riesgo la Etapa 4 (RR 10,1), edad mayor de 80 años (RR 2,6) y la presencia de ictericia (RR 2,1) (Tabla 22).

**Tabla 22.** Análisis multivariado Variables significativas, CaVB. Provincia de Valdivia, Quinquenio 1998-2002. (n 134)

<b>Característica</b>		<b>RR</b>	<b>I.C. 95%</b>	<b>p</b>
<b>Diferenciación</b>	(Mod/Bien)	1,4	0,5-3,7	0,51
	(Mal/Bien)	2,1	0,8-5,9	0,15
<b>Etapa</b>	(2/1)	1,0	0,3-3,5	0,96
	(3/1)	2,0	0,7-6,0	0,23
	<b>(4/1)</b>	<b>10,1</b>	3,4-30,5	<b>0,00</b>
<b>Edad</b>	(50-79/<50)	1,0	0,4-2,1	0,90
	<b>(80+/&lt;50)</b>	<b>2,6</b>	1,0-6,8	<b>0,04</b>
<b>Ictericia</b>	<b>(+/-)</b>	<b>2,1</b>	1,3-3,3	<b>0,00</b>
Baja de peso	(+/-)	1,0	0,6-1,5	0,98
Masa palpable	(+/-)	1,0	0,6-1,6	0,95
<b>Previsión</b>	(CD/IP)	0,9	0,3-2,4	0,78
	(B/IP)	1,1	0,4-2,6	0,93
	(A/IP)	1,0	0,4-2,6	0,95

## CAPITULO VII: DISCUSIÓN

### Incidencia

La incidencia de cáncer de vesícula biliar registrada en la provincia de Valdivia en el sexo femenino (27.4 por 100 mil habitantes) triplica la mayor tasa de incidencia de cáncer de vesícula biliar descrita en registros poblacionales de cáncer a nivel mundial según las últimas cifras de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer<sup>40</sup>, registradas en India: Delhi 8.8, Ecuador: Quito 6, Pakistan: South Karachi 6.8. En el sexo masculino (tasa 8.9 por 100 mil hab) el riesgo es 2.5 veces mayor a las tasas más altas de referencia mundial: Korea: Busan 3.5, Japón: Saga 5, India: Delhi 4.2.

La incidencia de cáncer fue mayor en el grupo de pacientes de origen mapuche (RR 1.5), señalando la existencia de variación étnico racial y su probable relación con la presencia de litiasis, más frecuente en estos grupos y en particular en el sexo femenino. Series hospitalarias en la IX Región han descrito 26% de pacientes pertenecientes a la etnia mapuche<sup>32</sup>, sin embargo el origen étnico es difícil de establecer y puede considerarse insuficiente el criterio de clasificación (un apellido mapuche).

La frecuencia de cáncer detectada en intervenciones quirúrgicas de la vía biliar es similar a otros estudios<sup>9,25,32,41</sup>, se observa un incremento de cáncer con la edad, y mayor proporción de cáncer en establecimientos del sector público que en el sector privado señalando la necesidad de mejorar el acceso y oportunidad al tratamiento quirúrgico de la patología biliar<sup>15,42</sup>.

### **Factores de riesgo**

Entre los principales factores de riesgo asociados al cáncer de vesícula biliar y presentes en este estudio destacan: sexo femenino (valores de referencia 76<sup>34</sup> y 92%<sup>27</sup>), media de edad sobre los 65 años (rango 56<sup>27</sup> a 71 años<sup>26</sup>), obesidad y multiparidad<sup>31</sup>.

Aunque se señala que el cáncer de vesícula biliar es más frecuente en población con nivel socioeconómico bajo<sup>15</sup> en este estudio sólo se verificó que en la variable previsión de salud 81% de los pacientes estaban clasificados en los grupos de menores ingresos Fonasa A y B.

La presencia de litiasis es un importante factor de riesgo<sup>41,43</sup> y en especial con el tamaño o volumen<sup>8</sup> aunque esta descripción fue principalmente cualitativa. Se



señala que factores relacionados con la patogenia de los cálculos influirían también en el desarrollo del cáncer de vesícula biliar: sexo femenino, obesidad y multiparidad<sup>6,7</sup>.

El registro incompleto de antecedentes en la ficha clínica fue una limitación para estudiar otros factores de riesgo, en las historias clínicas los datos registrados responden a un formato general que no especifica la búsqueda intencionada de factores de riesgo de cáncer de vesícula biliar.

Aunque está descrita la relación de factores infecciosos en su patogenia, especialmente tifoidea, no se estudia o registra en las fichas clínicas el análisis microbiológico de la bilis ante evidencias de infección en la intervención quirúrgica, y es un área pendiente por investigar.

### **Presentación clínica**

El diagnóstico preoperatorio sólo se efectuó en 31% de los pacientes, la forma de presentación inicial es similar a la sintomatología de patología benigna de la vía biliar aunque sea una etapa avanzada<sup>27,28</sup> La sintomatología más característica es baja de peso, síndrome icterico y masa palpable pero representan también etapas avanzadas. El diagnóstico tardío limitó la posibilidad de realizar un tratamiento de carácter curativo.

En las características del tumor, predomina la localización en el fondo vesicular, infiltración avanzada en la pared vesicular, tipo histológico adenocarcinoma y macroscópicamente inaparente o infiltrativo<sup>31,32,34,41</sup>.

Es fundamental realizar el examen histopatológico en forma precoz aplicando el protocolo de análisis vigente en el país<sup>44</sup> que permitió realizar el diagnóstico incidental de 14% de los pacientes.

## **Supervivencia**

La supervivencia global 9,3% estimada con base poblacional efectivamente fue inferior a las series hospitalarias que sólo incluyen casos diagnosticados con verificación microscópica y varían entre 14%<sup>31</sup> y 40%<sup>32</sup>. En series poblacionales fue inferior a las descritas en Norteamérica (Supervivencia 15% a 60 meses)<sup>45</sup>, la comparación con series europeas fue limitada porque consideran en conjunto la localización vesícula biliar y vía biliar<sup>46</sup>.

La supervivencia según **características socio demográficas** no presentó diferencias excepto la variable edad aunque sólo el grupo de edad superior a 80 años presentó menor supervivencia y puede estar influido por otros factores de riesgo propios de edad avanzada. No se encontró diferencia significativa en menores de 40 o 50 años a diferencia de series hospitalarias que señalan mejor pronóstico en esos grupos de edad<sup>8, 31,32</sup>.

En el análisis univariado las **características clínicas** con influencia significativa corresponden a la presencia de ictericia, pérdida de peso, masa palpable y etapa TNM. Estudios de referencia señalan 80 a 83% de supervivencia en etapa I, 40 a 50 % en etapa II, 0 a 30% en etapa III y 0% en etapa IV a 60 meses<sup>26,31</sup>.

Según las **características del tumor** se confirma en este estudio que la supervivencia de pacientes con cáncer de tipo incipientes es mayor que avanzado y también es mayor si el cáncer es diagnosticado en forma incidental, similar a los estudios de supervivencia efectuados en el país: 89 a 92% si el cáncer es incipiente y 5 a 18% si es avanzado<sup>32,34,47</sup>. De esta manera se señala la importancia de realizar precozmente el tratamiento quirúrgico de la patología biliar permitiendo el diagnóstico oportuno y además el tratamiento de la litiasis que se señala: precede, acompaña y anuncia el cáncer<sup>8</sup> por su relación en la patogénesis del cáncer. Asimismo, permitiría reducir el 30% de los casos diagnosticados sin verificación microscópica y que corresponden a etapas muy avanzada de la enfermedad.

También presentaron influencia favorable en el análisis univariado de supervivencia el grado bien diferenciado, adenocarcinoma papilar, tipo macroscópico inaparente, tamaño del tumor inferior a 2.5 cm y ausencia de indicadores de diseminación<sup>31,48,47</sup>, todos ellos descritos con mayor frecuencia en

etapas precoces. Los principales factores predictores descritos son profundidad y diferenciación<sup>32</sup>.

En el **análisis multivariado** el modelo final destaca que las variables predictoras de mayor riesgo de muerte corresponden a etapa clínica 4, edad mayor de 80 años y presencia de ictericia, todos indicadores de enfermedad avanzada, en especial y con mayor riesgo se señala la etapa clínica<sup>28</sup>,

## **CAPITULO VIII: CONCLUSIONES**

La tasa incidencia de Cáncer de vesícula biliar en la provincia de Valdivia a nivel poblacional es más alta que las registradas y publicadas a nivel mundial y concentra los factores de riesgo: sexo femenino, edad avanzada, etnia mapuche, nivel socioeconómico bajo, obesidad, presencia de litiasis y multiparidad.

La supervivencia global es inferior a las series hospitalarias y los factores pronósticos se relacionan con características clínicas y del tumor, siendo fundamental el tratamiento quirúrgico precoz de la patología biliar para efectuar el diagnóstico en etapas tempranas demostrado por la mejor supervivencia en los cánceres incidentales e incipientes. Así también presenta características clínicas y del tumor similar a las series estudiadas, sólo se sospecha clínicamente en etapas muy avanzadas.

Para reducir la mortalidad por cáncer de vesícula biliar en la provincia de Valdivia, es necesario realizar el diagnóstico oportuno de la patología biliar identificando adecuadamente los factores de riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar y acceder a su resolución quirúrgica. Para ello se requiere establecer un protocolo diagnóstico terapéutico integrando los niveles de atención de salud y optimizando los registros de los factores de riesgo significativos.

La realización de este estudio contribuye al desarrollo del Registro poblacional del Cáncer de la provincia de Valdivia permitiendo aplicar la metodología de supervivencia a otros cánceres de impacto poblacional en conjunto con los equipos clínicos del Hospital Clínico Regional de Valdivia, principal centro oncológico del sur del país.

La sustentabilidad del Registro poblacional de Cáncer de la provincia de Valdivia y la aplicación de estas metodologías de análisis requieren el apoyo y priorización en la asignación de recursos del Ministerio de Salud a través del Departamento de Epidemiología y de la Secretaría Regional Ministerial de Salud X Región de Salud, situación que tiene un escenario favorable ya que se ha incluido en las funciones esenciales a desarrollar en el plan de salud pública de la X Región que orientará la acción del sector en los próximos tres años.

## CAPITULO IX: RESUMEN BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> Servicio de Salud Valdivia. Registro poblacional de Cáncer. Informe trienio 1998-2000. Marzo 2003.
- <sup>2</sup> Registros de Cáncer: Principios y Métodos Agencia internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. Lyon Francia.1995.Publicación científica N°95. Editado por O.M.Jensen; D.M. Parkin; R. MacLennan; C.S. Muir; R.G.Skeet.
- <sup>3</sup> Ferlay J.; Black R.J.; Whelan S.L.; Parkin D.M.. 1997. CI5VII: Electronic Database of Cancer Incidence in Five Continents.International Agency for Research on Cancer.Vol VII.
- <sup>4</sup> Servicio de Salud Valdivia. Registro poblacional de Cáncer. Informe quinquenio 1998-2002. Julio 2004
- <sup>5</sup> Servicio de Salud Antofagasta. Registro poblacional de Cáncer. Informe trienio 1998-2000.
- <sup>6</sup> Ramírez C.P; Suárez M.A.; Santoyo J.;L.Fernández J.; Jiménez M.; Pérez J.A.; Bondía J.A.; De la Fuente A. 2002. Actualización, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Vesícula Biliar. Cir. Esp 2002; 71(2):102-111.
- <sup>7</sup> Lazcano P.E.; Miquel J.; Muñoz N.; Herrero R.; Ferreccio C.; Wistuba I.; Alonso de Ruiz P.; Aristi G.; Nervi F. 2001. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. Ca Cancer J Clin; 51(6):349-364.
- <sup>8</sup> Roa E Iván; De Aretxabala X; Roa J.; Araya J.C.; Villaseca M.; Guzmán P.; Burgos L. 2002. ¿Es el cáncer de la vesícula biliar una enfermedad de mal pronóstico en Chile? Rev Méd Chile 2002; 130(11): 1295-1302.
- <sup>9</sup> Labbé R.; Lopetegui M. ;Serra I. 1992.Cáncer de la vesícula biliar. Rev Chil cir; 44(1):39-42.
- <sup>10</sup> Parkin M.; Pisani P.; Ferlay J. 2002. Global Cancer statistics. Ca cancer J. Clin; 55:74-108
- <sup>11</sup> Jessurum J; Méndez N.; López M.; Hernández M.; Uribe M. 1991. Epidemiología y algunas consideraciones etiológicas en relación al carcinoma de la vesícula biliar. Rev. Gastroenterolox. Méx. 1991; 56(3):197-200.
- <sup>12</sup> Michaud D. 2002. The epidemiology of pancreatic, gallbladder and other biliary tract cancers. Gastrointestinal endoscopy; 56(6):195-200.
- <sup>13</sup> Parker L. S.; Kourtney D.; Wingo P.; Ries L.; Heath C. 1998. Cancer statistics by race and ethnicity. Ca Cancer J Clin; 48(1):31-48.
- <sup>14</sup> O'Brien K.; Cokkinides V.; Jemal A.; Cardinez C.; Murray T.; Samuels A.; Word E.; Thun M..2003. Cancer statistics for Hispanics, 2003. Ca Cancer J Clin; 53(4):208-226.
- <sup>15</sup> Serra C. I. 2001. ¿Ha disminuido la mortalidad por cáncer vesicular en Chile? Rev méd Chile; 129(9):1079-1084.
- <sup>16</sup> Ferreccio C.; Chianalse J.; González C.; Nervi F. 1995. Epidemiología descriptiva del cáncer digestivo en Chile. Una aproximación desde la mortalidad. Ed. Alfa Beta Santiago, Chile.
- <sup>17</sup> Ministerio de Salud Chile. División de Rectoría y Regulación. Departamento de Epidemiología. 2002. Determinación de Objetivos sanitarios para la década 2000-2010.
- <sup>18</sup> Aristi U. G.; Pérez M.; Soto V. 1999. Carcinoma de vesícula biliar: Una neoplasia subestimada. Rev Med Hosp Gen Mex 1999; 62(2):94-101.
- <sup>19</sup> Silva F. F.; Alvarez C.; Vergara J.; León C.; Rojas J. 2000. Cáncer de la Vesícula biliar en colecistectomías en los hospitales del SSMS. Rev Chil cir; 52(2):167-170.

- 
- <sup>20</sup> Burmeister L.R.; García C.; Benavides C.. 1998. Rev Chil cir; 50(5):486-92. (Lilacs-Abstract).
- <sup>21</sup> Ford M. A.; Contreras L.; Buguña C.; Downey P.; Martínez V.. 1988. Cáncer de la vesícula biliar Hospital San Juan de Dios (1956-1985). Bol Hosp. SJ de Dios; 35(2):57-62. (Lilacs-Abstract).
- <sup>22</sup> Guzmán G. P.; Pavez J.; Corsini N.; Navarro S.; Haudorf L. 2000. Patología de la vesícula biliar en la provincia de Llanquihue, Chiloé y Palena X Región, Chile. Rev Chil cir; 52(5):465-70.
- <sup>23</sup> Acosta M. C.; González F.; Acevedo A.; Carrasco C.; Castro R.; De Giorgis M.; González P.. 1993. Prevalencia del cáncer de vesícula biliar en colecistectomías Rev Chil cir; 45(1): 63-5. (Lilacs-Abstract).
- <sup>24</sup> Briceño I. C.; Briceño J.; Rodríguez C.. 1987. Carcinoma primario de la vesícula biliar en el complejo Hospitalario Metropolitano de la Caja de Seguro Social. Rev méd Panamá; 12(2):71-8 (Lilacs-Abstract).
- <sup>25</sup> Pacahuala del Carmen, M.; Pérez E.; Córdova J.; Domínguez H. 1996. Carcinoma de vesícula biliar: hallazgo incidental en colecistectomías por litiasis. Rev méd IMSS; 34(4):275-8. (Lilacs-Abstract).
- <sup>26</sup> Rodríguez O. J.; Proske A.; Vallilengua C.; Celoria G.. 1997. Cáncer de la vesícula biliar. Nuestra experiencia de 252 casos y propuesta de una estadificación. Prensa méd Argent; 84(1): 22-8. (Lilacs-Abstract).
- <sup>27</sup> Mondragón S Ricardo; Saldivar C.; Castillero C.; Ruiz J.; Oñate L.; Aiello V.. 1997. Carcinoma primario de la vesícula biliar. Rev.Gastroenterol Méx 1997; 62(3):189-193.
- <sup>28</sup> Ríos Z.A.; Sánchez F.; García J.; Robles R.; Tamayo M.; Balsalobre M.; Parrilla P. 2001. Factores pronósticos del Cáncer de vesícula. Gastroenterol Hepatol; 24(6):281-286.
- <sup>29</sup> Carneiro, P. 1993. Cáncer primario de vesícula biliar: estudio de supervivencia en 40 casos. Rev Bras Cancerol; 39(3):119-25.
- <sup>30</sup> Rodríguez, A.; Jaccoud G.; Faciola P.; Moraes L.; Calazans C. 1994. Resultados del tratamiento quirúrgico en carcinoma de vesícula biliar. Rev col Bras cir; 21(4);207-12. (Lilacs-Abstract).
- <sup>31</sup> Díaz P. J.; Tantaleán E.; Bardalez G.; Idrogo T.. 1998. Factores pronósticos clínico patológicos en pacientes con carcinoma de vesícula biliar. Enf Ap Digest; 1(4):12-16.
- <sup>32</sup> Roa E.I.; De Aretxabala X.; Araya J.; Villaseca M.; Roa J.; Ibacache G.; Burgos L.; Muñoz S.. 2002. Elementos morfológicos pronósticos en el cáncer de vesícula biliar. Rev méd Chile; 130(4):387-395.
- <sup>33</sup> Garrido, O.; Luis E, De Aretxabala X.; Roa I.; San Juan L.. 1996. Análisis de factores pronósticos en el cáncer de vesícula biliar con infiltración de la subserosa. Rev chil. cir; 48(5):483-9.
- <sup>34</sup> Nishizawa J.; Ibáñez L.; López F.; Moreno S.; Mariani V.; Cubillos L.; Vuletin J. 1999. Resultado del tratamiento quirúrgico de cáncer vesicular. Rev Chil cir; 51(4):385-390.
- <sup>35</sup> Chihigua K; Yagamuchi K; Tanaka M. Clinicopathologic differences between longterm and short-tem postoperative survivors with advanced gallbladder carcinoma. En: Mondragón S Ricardo; Saldivar C.; Castillero C.; Ruiz J.; Oñate L.; Aiello V. 1997. Carcinoma primario de la vesícula biliar. Rev.Gastroenterol Méx 1997; 62(3):189-193.
- <sup>36</sup> Instituto Nacional de Estadísticas de Chile. Censo 2002. Proyecciones de población y Caracterización Regional. Glosario estadístico.
- <sup>37</sup> Indicadores básicos de salud 3003 Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

- 
- <sup>38</sup> Cooke Andrew. Sistema computacional Registros de Cáncer: Can Reg 4. Agencia Internacional de Investigación del Cáncer. Departamento de Epidemiología descriptiva
- <sup>39</sup> Isabel Dos Santos Silva. Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos.1999. Agencia internacional de investigación sobre el Cáncer. Lyon, Francia. Organización mundial de la salud.
- <sup>40</sup> Ferlay J.; Black R.J.; Whelan S.L.; Parkin D.M..2004. CI5VIII Cancer Incidence in Five Continents.International Agency for Research on Cancer.Vol VIII
- <sup>41</sup> Roa E.I.; Guzmán G.; Ibacache G.; Araya J.; Villaseca M; De Aretxabala X.; Roa J.; Muñoz S. 2004. Cáncer de vesícula biliar en colecistectomías por litiasis. Rev Esp Patol; 37(3):279-285.
- <sup>42</sup> Serra I. 1997.Cáncer vesicular, alta como problema de salud en Chile.Editorial. Rev Chilena Cir; 49(6):611-613.
- <sup>43</sup> Bull P.; Nervi F.; 1987. Factores de riesgo del cáncer de la vía biliar. Artículo de revisión. Rev Méd Chile 115:673-679.
- <sup>44</sup> Protocolos Programa adultos nacional de drogas antineoplásicas PANDA 2004 Unidad de Cáncer. Departamento prevención y control de enfermedades División de rectoría y regulación sanitaria. Ministerio de Salud.
- <sup>45</sup> SEER Cancer Statistics Review 1975-2002.Surveillance Epidemiology and End results. National Cancer Institute. USA.
- <sup>46</sup> Sant M.; Aareleid T.; Berrino F.; Bielska M.; Carli P.; Faivre J.; Grosclaude P. ; Hédelin G. ; Matsuda T. ; Moller H. ; Verdecchia A. ; Capocaccia R.; Gatta G.; Micheli A.; Santaquilani M.; Roazzi P.; Lisi D.; Eurocare Working Group; 2003. Eurocare-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-1994. Results and commentary. Annals of Oncology 14(5): 61-118.
- <sup>47</sup> Roa E.I.; De Aretxabala X.; Araya J.; Villaseca M; Roa J.;Guzmán G.; 2001. Carcinoma incipiente de la vesícula biliar. Estudio clínico-patológico y pronóstico de 196 casos. Rev Méd Chile; 129(10):1113-1120.
- <sup>48</sup> Roa I.; Araya C.; Wistuba O.; De Aretxabala X.; Burgos L.; 1994. Cáncer de vesícula biliar en la IX Región de Chile. Impacto del estudio anatomopatológico en 474 casos. Rev Méd Chile 118:572-579.



## ANEXO 1

### Actualización Cáncer de vesícula biliar

La magnitud del cáncer de vesícula biliar se describió ampliamente en el marco teórico, señalando a continuación la revisión teórica en relación a los principales factores de riesgo, presentación clínica, tamizaje y tratamiento, que contribuyen a comprender la historia natural de la enfermedad y determinan la supervivencia, eje principal de este estudio.

#### Factores de riesgo

Revisiones de conjunto<sup>1, 2</sup>, han señalado las principales áreas a considerar y se describen a continuación:

#### Colelitiasis

La asociación más frecuente de cáncer de vesícula biliar es con colelitiasis (62.5-100%) como se observa en las siguientes series latinoamericanas:

Serie	País	Período	n	% Ca asociado a litiasis
Roa E.I. <sup>3</sup>	Chile	1987-1988	96	67
Pronis D <sup>4</sup>	Chile	1983-1987	62	76
Nishizawa <sup>5</sup>	Chile	1978-1997	205	95
Silva F <sup>6</sup>	Chile	1989-1996	150	100
Acosta M.C. <sup>7</sup>	Chile	1988-1990	61	100
Lynch G.O. <sup>8</sup>	Chile	1984-1997	43	100
Díaz J. <sup>9</sup>	Perú	1966-1993	60	95
Rodríguez O <sup>10</sup>	Argentina	1982-1995	252	90
Briceño I.C. <sup>11</sup>	Panamá	1966-1986	64	62.5
Korn O. <sup>12</sup>	Brasil	1987	23	95

Las lesiones encontradas en piezas de colecistectomías con y sin presencia de litiasis (México<sup>13</sup>) corresponden a un 55.4% de displasia en vesículas con litiasis y 19.5% en vesículas sin litiasis y un 4.1% carcinoma, presentándose exclusivamente en vesículas con litiasis. Asimismo, se establece una correlación entre la edad de los pacientes y la gravedad de la lesión, señalando que hipotéticamente se requiere de cerca de 18 años para la evolución de displasia de bajo grado a carcinoma invasor.

La litiasis favorecería cambios en la mucosa de la vesícula biliar, por acción carcinogénica de algunos elementos de la bilis y además un daño por irritación mecánica.

El análisis comparativo de la composición química de la bilis no es concluyente, no se ha demostrado diferencia en la saturación de colesterol en poblaciones de alta y baja incidencia de cáncer y sí está descrita la mayor frecuencia de cálculos de colesterol<sup>14</sup> que representarían aproximadamente el 80% del tipo de cálculos encontrados.

Existirían factores predisponentes relacionados con la patogenia de los cálculos de tipo genéticos y ambiental, entre ellos: sexo femenino, embarazo, ingesta de estrógenos exógenos, obesidad, historia familiar de colelitiasis, ingesta de fármacos como el clofibrato, enfermedades digestivas (enteritis regional segmentaria o fibrosis quística), procedimientos quirúrgicos como vagotomías tronculares o resecciones gástricas y otras enfermedades como síndromes hemolíticos o de inmunodeficiencia<sup>1</sup>.

Algunos autores sugieren que el tamaño de los cálculos puede relacionarse con el riesgo de presentar cáncer de vesícula biliar<sup>3</sup>. En cálculos de 2 a 2.9 cm el riesgo relativo de desarrollar cáncer de vesícula biliar es de 2.4 y si el cálculo es mayor a 3 cm el riesgo relativo aumenta a 10.1. Se cree que tiene relación con la respuesta inflamatoria que desencadena la acción de iniciadores tumorales y el tiempo de permanencia del cálculo.

En la IX Región de Chile se determinó que con un volumen de 6 ml el riesgo relativo es de 4,92, incrementando a 11.5 con un volumen de 10 ml<sup>15</sup>.

#### Antecedentes gineco obstétricos

En el sexo femenino al cáncer de vesícula biliar se le relaciona con la menarquia precoz, primer embarazo a temprana edad, multiparidad y menopausia precoz, teniendo relación con la exposición a estrógenos endógenos que aumentan la saturación de colesterol en la bilis y la formación de litiasis.

A través de análisis inmunohistoquímico se ha identificado la presencia de proteínas receptoras o inducidas por estrógenos, siendo positiva en pacientes con cáncer de vesícula biliar y mayor en tumores avanzados o metastásicos<sup>16</sup>. Asimismo, el uso de estrógenos exógenos en terapias de reemplazo pueden incrementar el riesgo de cáncer de vesícula biliar (OR : 3.2)<sup>17</sup>.

#### Alteraciones de la vesícula

La vesícula en porcelana producida por una inflamación crónica debida a la unión ductal pancreatobiliar anómala, están asociadas a mayor riesgo de cáncer de vesícula (7) Se estima una asociación promedio de 25% (12 a 61%).

Los tumores benignos de la vesícula biliar no están considerados como lesiones precancerosas, sin embargo los adenomas que son hallazgos incidentales entre el 0,15 y el 8% de las colecistectomías, pueden tener un potencial de malignización según el tamaño.

Está descrito un 16% de anomalías de la desembocadura del conducto Wirsung en pacientes con cáncer de vesícula biliar, existiendo un conducto común, que produciría una inflamación crónica de la vesícula biliar por el reflujo continuo y no controlado del jugo pancreático<sup>18,1</sup>.

#### Etnia

Es probable que exista una susceptibilidad genética para el cáncer de vesícula biliar entre los indígenas americanos y que la alta incidencia de este tumor en

países como Chile, Bolivia y México, donde predomina la población mestiza, sea el resultado de mezcla racial indígena e hispanica.

En Chile IX Región el 25% de los pacientes con cáncer de vesícula biliar detectado en colecistectomías tuvo al menos un apellido de origen mapuche.

En relación a la etnia también se menciona que el grupo sanguíneo 0 que es más frecuente en los indígenas (80-90%), también está presente en mayor proporción en los casos de cáncer de vesícula biliar<sup>19</sup>.

Asimismo, la historia familiar de cáncer de vesícula biliar incrementa el riesgo relativo de cáncer (RR:13.9)<sup>20</sup>.

### Dieta y Obesidad

En relación a la dieta se han descrito como factor de riesgo el consumo aumentado de grasas<sup>21</sup>, el consumo de ají (OR:2.16-2.9)<sup>22</sup>, baja ingesta de frutas (OR:6.4)<sup>23</sup>, consumo de carne roja (OR:2.58)<sup>24</sup> y consumo elevado de mono y disacáridos<sup>25</sup> (OR:1-.5) sugiriendo que podrían influenciar la composición de la bilis a través del metabolismo de lipoproteínas.

Los factores protectores corresponderían al consumo de frutas y vegetales (OR:0.4-1).

El exceso de peso incrementa el riesgo de cáncer de vesícula biliar (25% en mujeres y 24% en hombres)<sup>26</sup> y en general de patología biliar principalmente litiásica<sup>27,28</sup>, asociado a una ingesta calórica elevada.

### Nivel socioeconómico

Un estudio efectuado en Chile en 1986 relaciona el cáncer de vesícula biliar con el nivel socioeconómico medido por educación y revela que es menos frecuente en personas con educación universitaria y fue tres veces más frecuente en personas sin escolaridad. Asimismo se ha descrito correlación negativa entre cáncer de vesícula biliar y pobreza, considerando como indicador la residencia en comunas de diferente nivel socioeconómico<sup>29</sup>.

### Tasa de colecistectomías

En Chile se describió un incremento en la tasa de mortalidad por cáncer de vesícula biliar en la década 1980-1990. En relación a esta tendencia no se han descrito cambios en la frecuencia de litiasis, pero sí una disminución en la tasa de colecistectomías con un coeficiente de correlación significativo<sup>30</sup>.

Existen diferencias en la tasa de colecistectomías observadas por ejemplo en Estados Unidos (47.6 por 100 mil hab, 1993) y Chile (25.1 por 100 mil hab, 1992), estimándose una relación inversa entre cáncer de vesícula biliar y la tasa de colecistectomías. Estas diferencias también existen al interior del país, siendo menor las tasas de colecistectomías en la población mapuche de la Araucanía y como se ha descrito, la incidencia de cáncer de vesícula biliar en este grupo es mayor<sup>31</sup>.

### Infeciosa

Existe evidencia que el cáncer de vesícula biliar es más frecuente en portadores crónicos de salmonella typhi, siendo probable que algunas sustancias carcinogénicas se formen por acción de la bacteria sobre las sales biliares asociado a un fenómeno de estasia biliar asociada a inflamación crónica<sup>1</sup>.

El estudio bacteriológico de bilis vesicular en la IX Región demostró una positividad de cultivo de 26% y fue mayor en pacientes con lesiones tumorales o con displasias (45%), que en el grupo con patología inflamatoria (25%), encontrando principalmente streptococcus sp, sin evidencias de salmonella en el grupo tumoral, pero sí en patología inflamatoria crónica<sup>32</sup>.

### Agentes carcinógenos

Hay algunos agentes carcinógenos descritos asociados a cáncer de vesícula biliar como el ácido litocólico, el metilcolantreno, productos químicos de la alimentación, como el aminoazatolueno y las nitrosaminas, el caucho y algunos fármacos como la metildopa, y la isoniazida, aunque no hay pruebas concretas<sup>1</sup>.

## Clasificación celular

Es posible diferenciar los siguientes tipos histológicos :

- Carcinoma in situ
- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma papilar
- Adenocarcinoma, tipo intestinal
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma de células claras
- Células en anillo de sello
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma de células pequeñas (células en avena)
- Carcinoma no diferenciado
- Carcinoma, NOS
- Carcinosarcoma

El adenocarcinoma representa el 80 a 90% de los casos. La forma bien o moderadamente diferenciada constituye el 75 a 80%. El tipo histológico de mejor pronóstico es el adenocarcinoma papilar y el de peor pronóstico el adenoescamoso.

La mayor parte se localiza en el fondo vesicular (60%), seguido por el cuerpo (30%) y cuello (10%). En el 4% el tumor se origina en el conducto cístico.

En la IX Región, de 507 casos estudiados de carcinoma avanzado, el 23% se ubicaban en el fondo, 19% en el cuerpo, 6% en el cuello, 14% difuso y fue inaparente en el 38% de los casos, es decir sin un tumor macroscópicamente identificable. La misma distribución se observó en los casos de carcinoma incipiente<sup>3</sup>.

A mayor grado de diferenciación y menor nivel de penetración, menor es la probabilidad de extensión ganglionar y hepática. La penetración hasta la capa muscular aumenta el riesgo de metástasis, sobre todo porque la vesícula carece de submucosa como otros órganos y la cara que contacta con el hígado carece de

serosa. Esto además explica porqué el cáncer de vesícula biliar está avanzado al momento del diagnóstico en la mayoría de los casos<sup>2</sup>.

El carcinoma de la vesícula biliar se desarrolla a partir de lesiones preinvasoras (displasia y carcinoma in situ) 10 a 15 años previos.

La diseminación se produce por vecindad, linfática y hematógena. Por contiguidad se produce compromiso del parénquima hepático y también puede comprometer estómago, duodeno, colon, páncreas y pared abdominal anterior. El cístico y la vía biliar principal también pueden ser invadidos produciendo obstrucción biliar.

La diseminación linfática se produce siguiendo los linfáticos en relación al cístico, porta y pancreatoduodenales y a lo largo de la arteria hepática hasta los ganglios paraaórticos. La diseminación hematógena más frecuente se produce a hígado, pulmón, ósea, suprarrenales, piel, etc.

La diseminación es rápida, 50% de los tumores T2 tiene invasión ganglionar y el 50% de los tumores T3 tienen invasión peritoneal.

## **Presentación clínica**

Se han descrito cinco formas clínicas de presentación: colecistitis aguda, colecistitis crónica, ictericia maligna, síndrome paraneoplásico y manifestaciones gastrointestinales inespecíficas<sup>33</sup>.

En Chile, las patologías biliares más frecuentes asociadas con cáncer vesicular son colelitiasis 95%, colecistitis aguda 24%, coledocolitiasis 21%, colangitis 6% y fístulas biliodigestivas 4%<sup>5</sup>. El diagnóstico preoperatorio se realiza en general en menos del 30% de los pacientes<sup>5,10</sup>.

Los tumores avanzados pueden manifestarse por ictericia (compresión de la vía biliar) presente en un 13 a 50%, dolor (55 a 95%) de carácter visceral, sordo, profundo, persistente, sin exacerbaciones, referido a hipocondrio derecho, mal

vaciamiento gástrico por compromiso tumoral del duodeno, fiebre, prurito, masa abdominal palpable, hepatomegalia, nódulos en el reborde hepático, adenopatías supraclaviculares También se refieren náuseas, vómitos (25-36%) y pérdida de peso (30%)<sup>34,10</sup>.

## **Estudio diagnóstico**

Exámenes de laboratorio: son inespecíficos, puede existir anemia, leucocitosis, pruebas hepáticas alteradas

Ecografía: puede mostrar masas intraluminales, aunque se asocia a tumores avanzados y de mal pronóstico. Puede ser útil en etapas más precoces de neoplasias papilares con crecimiento hacia el lumen vesicular. La correlación ecográfica de cáncer de vesícula biliar es buena con la presencia de litiasis, dilatación de los conductos biliares, engrosamiento de la pared vesicular y masa abdominal<sup>10</sup>.

TAC-Resonancia Nuclear Magnética: útiles en el estudio diagnóstico y de etapificación, presencia de metástasis hepáticas e invasión de estructuras adyacentes

Colangiografía endoscópica retrógrada y transparietohepática: útiles en la descripción de la anatomía biliar

Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario y CA19-9. Valores de ag carcinoembrionario mayores de 4 ng/ml tendría un 93% de especificidad para el diagnóstico, pero su sensibilidad es sólo de 50%. El antígeno más utilizado es el CA19-9, sintetizado por las células del epitelio ductal biliar y pancreático en condiciones normales. Valores mayores de 20 U/ml tienen una sensibilidad de 74.9% y una especificidad de 79.2%, siendo de utilidad en caso de hallazgos radiológicos<sup>1</sup>.



## **Etapificación clínica**

El comité estadounidense conjunto sobre el cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) ha designado las etapas mediante clasificación TNM (T: Tumor N: Ganglio M: Metástasis)

### **Definiciones TNM**

#### **Tumor primario (T)**

- TX: No puede evaluarse el tumor primario
- TO: No hay evidencia de tumor primario
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: El tumor invade la lámina propia o capa muscular
  - T1a: El tumor invade la lámina propia
  - T1b: El tumor invade la capa muscular
- T2: El tumor invade el tejido conjuntivo perimuscular, no hay extensión más allá de la serosa ni adentro del hígado
- T3: El tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) o invade directamente un órgano adyacente, o ambos (extensión de 2 cm o menos en el hígado)
- T4: El tumor se extiende más de 2 cm adentro del hígado, y /o a dos o más órganos adyacentes (estómago, duodeno, colon, páncreas, omento, vías biliares extrahepáticas o hepáticas)

#### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

- NX: No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales
- NO: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1: Metástasis en el ganglio cístico, ganglios linfáticos pericoledocianos y/o hiliares (es decir, en el ligamento hepatoduodenal)
- N2: Metástasis en los ganglios linfáticos peripancreáticos (sólo cabeza), periduodenales, periportaes, celíacos y/o mesentéricos superiores

#### **Metástasis a distancia (M)**

- MX: No puede evaluarse la metástasis a distancia
- MO: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia

## Agrupación por etapas del AJCC

<b>Etapa</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 -2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
IV A	T4	N0-1	M0
IV B	T1-4	N2	M0
	T1-4	N0-2	M1

Existe además, otro sistema de etapificación descrito por Nevin JE y cols (1976) para el carcinoma de vesícula biliar y modificado por Donohue en 1990

<b>Etapa</b>	<b>Nevin (1976)</b>	<b>Donohue (1990)</b>
1	Invasión a mucosa	Carcinoma in situ
2	Invasión a mucosa y muscular	Invasión mucosa/muscular
3	Invasión a mucosa, muscular y serosa	Infiltración hepática contigua
4	Invasión de las tres capas y el ganglio cístico	Afección ganglionar (+)
5	Invasión a hígado o metástasis a otro órgano	Metástasis hepáticas o a otros órganos

Este sistema tiene implicancias pronósticas ya que existe correlación entre la profundidad de invasión del tumor primario y la sobrevida. La dificultad de esta etapificación es que ubica en la misma etapa Nevin 3 a los tumores con infiltración hepática menor y mayor de 2 cm que incide en el pronóstico<sup>1</sup>.

## **Tamizaje**

Un estudio colaborativo efectuado en Chile<sup>35</sup> ha estimado los beneficios de tres estrategias de tamizaje e intervención en una cohorte hipotética de mujeres chilenas de 40 años de edad. La primera estrategia consideró screening ecográfico a todas las mujeres de 40 años y cirugía laparoscópica electiva en aquellas con presencia de litiasis. Con ella el porcentaje de muertes evitadas por cáncer de vesícula fue de 69%.

La segunda estrategia consideró screening ecográfico a todas las mujeres de 40 años y cirugía laparoscópica electiva a todas aquellas con cálculos vesiculares de 3 cm o más. El resultado de muertes evitadas fue 63%.

La tercera estrategia consistió en screening selectivo sólo a mujeres obesas y cirugía laparoscópica electiva a aquellas mujeres con litiasis. Con ésta estrategia el porcentaje de muertes por cáncer evitadas correspondió a 18%.

Analizados además los costos, la segunda estrategia alcanzó el mayor beneficio al menor costo.

## **Tratamiento**

Cuando el diagnóstico es tardío la resecabilidad es baja (15-20%). Puede ser curativo si el cáncer se limita a la pared vesicular (con compromiso mucoso o de la muscular y en los cuales la resección es completa) ó con compromiso del tejido conectivo perimuscular sin compromiso de la serosa (realizando además resección del lecho hepático y la disección ganglionar regional)

En los cánceres superficiales la colecistectomía se considera terapéutica. Si se ha efectuado una colecistectomía laparoscópica se recomienda la resección de los sitios de introducción de los trócares, por la frecuencia de implantes tumorales a ese nivel.

En los estadios 0-I, sería suficiente la colecistectomía simple, en el estadio II hay publicaciones que señalan una tasa de recidiva de 20 a 30% con ésta técnica, por lo que se recomienda la colecistectomía radical (resección del bloque de la vesícula y una porción del lecho hepático, asociando una linfadenectomía regional del ligamento hepatoduodenal. Sin embargo, muchas etapas II son diagnosticadas en el análisis posterior de la pieza vesical y se plantean dudas respecto a la reintervención. En los estadios III la tasa de recidiva es alta, y se debe realizar una colecistectomía radical. Para evitar la reintervención se sugiere optimizar el exámen intraoperatorio en casos sospechosos macroscópicamente. En los estadios IV la cirugía radical no mejora la sobrevida y la mortalidad operatoria es elevada<sup>36</sup>.

Un estudio efectuado en la Región Metropolitana analizó el tratamiento quirúrgico en el período 1995-2000 en 176 pacientes portadores de cáncer de vesícula (2.3% del total de intervenciones a la vesícula), no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida de pacientes sometidos a cirugía radical en comparación a colecistectomía como tratamiento<sup>37</sup>.

La utilización de RT y QT tiene relación con la diseminación metastásica en el tto quirúrgico.

Cuando se sospecha el diagnóstico preoperatorio debe evitarse la cirugía laparoscópica por el riesgo de implantes neoplásicos en la pared abdominal<sup>38</sup>.

En general se describe que la mejoría de los resultados en el cáncer vesicular deben basarse en el tratamiento quirúrgico con intención curativa, la identificación de pacientes con litiasis biliar sintomática y el exámen histológico exhaustivo de las piezas de colecistectomía<sup>1</sup>

## Bibliografía

- 
- <sup>1</sup> Ramírez C.P.; Suárez M.A.; Santoyo J.; L.Fernández J.; Jiménez M.; Pérez J.A.; Bondía J.A.; De la Fuente A. 2002. Actualización, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Vesícula Biliar. *Cir. Esp* 2002; 71(2):102-111.
- <sup>2</sup> Arroyo G.F. Artículo de revisión: Cáncer de vesícula biliar. *Oncología Clínica Arg*; 8(1):831-837.
- <sup>3</sup> Roa E.I.; De Aretxabala X.; Araya J.; Villaseca M.; Roa J.; Guzmán G.; 2001. Carcinoma incipiente de la vesícula biliar. Estudio clínico-patológico y pronóstico de 196 casos. *Rev Méd Chile*; 129(10):1113-1120.
- <sup>4</sup> Pronis D. G.; Santibañez J.; Salazar H.; Nacur R.; Venegas F.; Belaunde P. 1988. Cáncer de la vesícula biliar. *Rev Chil cir*; 40(2):153-6. (Lilacs-Abstract).
- <sup>5</sup> Nishizawa T. J.; Ibañez L.; López F.; Moreno S.; Mariani V.; Cubillos L.; Vuletin J. 1999. Resultado del tratamiento quirúrgico del cáncer vesicular. *Rev Chil cir*; 51(4):385-90. (Lilacs-Abstract).
- <sup>6</sup> Silva F. F.; Alvarez C.; Vergara J.; León C.; Rojas J. 2000. Cáncer de la Vesícula biliar en colecistectomías en los hospitales del SSMS. *Rev Chil cir*; 52(2):167-170.
- <sup>7</sup> Acosta M. C.; González F.; Acevedo A.; Carrasco C.; Castro R.; De Giorgis M.; González P.. 1993. Prevalencia del cáncer de vesícula biliar en colecistectomías *Rev Chil cir*; 45(1): 63-5 (Lilacs-Abstract).
- <sup>8</sup> Lynch G.O.; Mucientes F.; Riquelme M.; Talbot E.; Torres O.; Zilic H. 1989. Cáncer de la vesícula biliar. *Rev Chil cir*; 41(1):21-4. (Lilacs-Abstract).
- <sup>9</sup> Díaz J. A.; Tantalean E.; Vilela C.; Urtecho F.; Angulo M.; Guzmán C. 1996. Cáncer primario de la vesícula biliar. *Rev gastroenterol Perú*; 16(2):142-7 (Lilacs-Abstract).
- <sup>10</sup> Rodríguez O. J.; Proske A.; Vallilengua C.; Celoria G.. 1997. Cáncer de la vesícula biliar. Nuestra experiencia de 252 casos y propuesta de una estadificación. *Prensa méd Argent*; 84(1): 22-8. (Lilacs-Abstract).
- <sup>11</sup> Briceño I. C.; Briceño J.; Rodríguez C.. 1987. Carcinoma primario de la vesícula biliar en el complejo Hospitalario Metropolitano de la Caja de Seguro Social. *Rev méd Panamá*; 12(2):71-8 (Lilacs-Abstract).
- <sup>12</sup> Korn O.; Smok G.; Csendes A. 1987. Carcinoma of the gallbladder, stage I and II. *ABCD arq. Bras. Cir. Dig*; 2(1):9-12. (Lilacs-Abstract).
- <sup>13</sup> Martínez G.G.; De la Rosa J. 1998. Neoplasias y displasias de vesícula biliar y su relación con litiasis. *Rev Gastroenterol Mex* ; 63(2):82-88.
- <sup>14</sup> Jessurum J; Méndez N.; López M.; Hernández M.; Uribe M. 1991. Epidemiología y algunas consideraciones etiológicas en relación al carcinoma de la vesícula biliar. *Rev. Gastroenterolox. Méx.* 1991; 56(3):197-200 .
- <sup>15</sup> Roa E Iván; De Aretxabala X; Roa J.; Araya J.C.; Villaseca M.; Guzmán P.; Burgos L. 2002. ¿Es el cáncer de la vesícula biliar una enfermedad de mal pronóstico en Chile? *Rev Méd Chile* 2002; 130(11): 1295-1302.
- <sup>16</sup> Roa E.I.; Araya J.; Villaseca M.; De Aretxabala X.; Ferreira A.; Roa J.1995. Cáncer de la vesícula biliar: expresión inmunohistoquímica de la proteína relacionada con receptor estrogénico (p29) y de la proteína inducida por estrógeno (pS2). *Rev méd Chile*; 123(11):1333-40. (Lilacs-Abstract).
- <sup>17</sup> Gallus S.; Negri E.; Chatenoud L.; Bosetti C.; Franceschi S.; La Vecchis C. 2002. Post-menopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. *Int J Cancer*; 99(5):762-3. (Medline).
- <sup>18</sup> Kimura K; Ohto M; Saisho H. Association of gallbladder carcinoma and anomalous pancreatobiliary union. *En*: Ramírez C.P; Suárez M.A.; Santoyo J.; Fernández J.L.; Jiménez M.; Pérez J.A.; Bondía J.A.; De la Fuente A.. 2002. *Cir Esp* 2002; 71(2):102-111
- <sup>19</sup> Villalobos J.; Anzures M.; Rodríguez L.; Pelaez M.; Olaeta R.; Pérez R.; Contreras R.; Morales P.; Boom R.; Aranda J.; Reyes G.; Cantú G.; Vargas F.; Sosa R.; Muñoz S.; Pineda B.; Wolpert E.; Rábago E.; Galbán E. 1987. Octavo informe del grupo de estudios sobre cáncer del aparato digestivo. *Rev gastroenterol Méx*; 52(1):21-7. (Lilacs-Abstract).

- 
- <sup>20</sup> Fernández E.; La Vecchia C.; D'Avanzo B.; Negri E.; Franceschi S. 1994. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 3(3):209-12. (Medline).
- <sup>21</sup> Serra C. I.; Báez S.; Endoh K.; Yamamoto M.; Calvo A.; Decinti E.; Watanabe H.; Tajima K.; Norambuena R. 1996. Cáncer vesicular: estudio de casos y controles en Chile. *Rev Chil cir*; 48(2):139-47. (Lilacs-Abstract).
- <sup>22</sup> Endoh K.; Nakadaira H.; Yamazaki O.; Yamamoto M.; Tajima K.; Serra I.; Calvo A.; Báez S. 1997. Risk factors for gallbladder cancer in Chilean females. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*; 44(2):113-22. (Medline).
- <sup>23</sup> Serra I.; Yamamoto M.; Calvo A.; Cavada G.; Báez S.; Endoh K.; Watanabe H.; Tajima K. 2002. Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population. *Int J cancer*; 102(4):407-11. (Medline).
- <sup>24</sup> Pandey M.; Shukla V.K. 2002. Diet and gallbladder cancer: a case-control study. *Eur J Cancer Prev*; 11(4):365-8. (Medline).
- <sup>25</sup> Moerman C.; Bueno H.; Smeets F.; Runia S. 1995. Consumption of foods and micronutrients and the risk of cancer of the biliary tract. *Prev med*; 24(6):591-602. (Medline).
- <sup>26</sup> Bergström A.; Pisani P.; Tenet V.; Wolk A.; Adami H. 2001. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*; 91(3):421-30. (Medline).
- <sup>27</sup> Zatonski W.; Lowenfels A.; Boyle P.; Maisonneuve P.; Bueno H.; Ghadirian P.; Jain M.; Przewozniak K.; Baghurst P.; Moerman C.; Simard A.; Howe G.; McMichael A.; Hsieh C.; Walker A. 1997. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer. *J Natl Cancer Inst*; 89(15):1132-8. (Medline).
- <sup>28</sup> Jung R. 1997. Obesity as a disease. *Br Med Bull*; 53(2):307-21. (Medline).
- <sup>29</sup> Serra I.; Cáncer vesicular, alta prioridad como problema de salud en Chile. 1997. *Rev Chil cir*; 49(6):611-613. Editorial.
- <sup>30</sup> Chianale J.; Valdivia, G.; Del Pino, M.; Nervi F. 1990. Mortalidad por cáncer vesicular en Chile y su relación con las tasas de colecistectomía: análisis de la última década. *Rev méd Chile*; 118(11):1284-8.
- <sup>31</sup> Lazcano P.E.; Miquel J.; Muñoz N.; Herrero R.; Ferreccio C.; Wistuba I.; Alonso de Ruiz P.; Aristi G.; Nervi F. 2001. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *Ca Cancer J Clin*; 51(6):349-364.
- <sup>32</sup> Roa E.I.; Ibacache G.; Carballo J.; Melo A.; Araya J.; De Aretxabala X.; Figueroa M.; Barrientos F.; Figueroa C. 1999. Estudio bacteriológico de la bilis vesicular en un área de alto riesgo de cáncer vesicular. *Rev méd Chile*; 127(9):1049-1055.
- <sup>33</sup> Piehler J.M.; Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *En*: Mondragón S Ricardo; Saldivar C.; Castellero C.; Ruiz J.; Oñate L.; Aiello V. 1997. Carcinoma primario de la vesícula biliar. *Rev. Gastroenterol Méx* 1997; 62(3):189-193
- <sup>34</sup> Mondragón S Ricardo; Saldivar C.; Castellero C.; Ruiz J.; Oñate L.; Aiello V.. 1997. Carcinoma primario de la vesícula biliar. *Rev. Gastroenterol Méx* 1997; 62(3):189-193.
- <sup>35</sup> Puschel I. K.; Sullivan S.; Monti J.; Thompson B.; Díaz A.. 2002. Análisis de costo efectividad de un programa preventivo de enfermedad vesicular en Chile. *Rev méd Chile*; 130(4):447-459.
- <sup>36</sup> Ríos Z.A.; Sánchez F.; García J.; Robles R.; Tamayo M.; Balsalobre M.; Parrilla P. 2001. Factores pronósticos del Cáncer de vesícula. *Gastroenterol Hepatol*; 24(6):281-286.
- <sup>37</sup> Maluenda F. 2002. Cáncer de la vesícula biliar: resultado de la cirugía resectiva. *Rev Chil cir*; 54(5):464-473.
- <sup>38</sup> Pekolj J.; Aldrt A.; Sendin R.; Sivori J.; Santibañez E.; Ciardullo M. 1997. Cáncer de vesícula y colecistectomía laparoscópica. *Rev argent cir*; 73(3/4):97-106



## CODIFICACIÓN

Ocupación: Incluye la actividad productiva y la actividad laboral y se utilizará la clasificación del Instituto Nacional de Estadística de Chile

Actividad productiva	Actividad laboral
0 Agricultura	1 Profesionales, Técnicos y afines
1 Minería	2 Gerentes, Administradores y Directivos
2 Industria	3 Empleados oficina y afines
3 Construcción	4 Vendedores y afines
4 Electricidad-Gas-Agua	5 Agricultores, Ganaderos, Pescadores
5 Comercio	6 Conductores y afines
6 Transporte	7 Artesanos y Operarios
7 Servicios	8 Otros Artesanos y Operarios
8 Doméstico	9 Obreros y Jornaleros N.E.O.C
9 Otros	10 Trabajadores en Servicios Personales
10 Sin información	11 Otros trabajadores

Para la **codificación de los diagnósticos de cáncer** se utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), de la Organización Panamericana de la Salud. La CIE-O incluye un sistema de codificación para la topografía y morfología del cáncer, incluyendo el comportamiento y extensión del tumor. La extensión y base diagnóstica utiliza además los códigos del sistema computacional internacional de registros de cáncer: CanReg.

En la **topografía** se describe el sitio de origen de la neoplasia, los códigos asignados para ella tienen cuatro caracteres que van desde el C00.0 al C80.9.

En la **morfología** se describe el tipo de células del tumor y su actividad biológica, se codifica mediante cinco dígitos que van entre M-8000 y M-9989.

Comportamiento	
0	Benigno
1	Incierto
2	In situ
3	Maligno

Grado de diferenciación	
1	Bien diferenciado
2	Moderadamente diferenciado
3	Pobrementemente diferenciado
4	Indiferenciado o anaplásico
9	Desconocido

Extensión.	
0	In situ
1	Localizado
2	Regional
3	Metástasis
9	Desconocido

Base diagnóstico	
0	Solo Certificado de Defunción
1	Sólo Clínica
2	Investigaciones clínicas (imagenología)
4	Bioquímica o inmunología
5	Citología/ Hematología
6	Histología de metástasis
7	Histología de sitio primario
9	Desconocido



## FORMULARIO 2

### ANTECEDENTES FICHA CLINICA

#### 1. Antecedentes personales:

Hábitos:	Tabaco: Alcohol: Fármacos, uso de estrógenos: Otros:
Gineco/obst	Menarquia: Paridad: Menopausia: Uso estrógenos:
Socioeconómicos	Vivienda: Saneamiento básico: Ingreso: Escolaridad: Previsión: Otro:

#### 2. Antecedentes familiares:

<p>(Registrar antecedente de cáncer de vesícula , litiasis)</p>
---

### 3. Presentación clínica: Síntomas y signos

Fecha primeros síntomas:				
Fiebre <input type="checkbox"/>	Dolor <input type="checkbox"/>	Náuseas <input type="checkbox"/>	Vómitos <input type="checkbox"/>	Baja de peso <input type="checkbox"/>
Otros:				
Exámen Físico:	Peso <input type="text"/>	Talla <input type="text"/>	IMC <input type="text"/>	
	Masa palpable <input type="checkbox"/>	Ictericia <input type="checkbox"/>		
Otro:			Grupo sanguíneo <input type="text"/>	
Etapa clínica: T: _____ N: _____ M: _____ Etapa: _____				

### 4. Ecografía

Fecha:
Descripción – Conclusión:

### 5. Protocolo operatorio

Fecha intervención quirúrgica:
Tipo intervención:
Descripción:
(Registrar presencia de litiasis, tamaño, quistes en colédoco o unión pancreatobiliar anómala, vesícula en porcelana)

## 6. Anatomía Patológica

Fecha biopsia:
Tamaño vesícula biliar y tamaño tumor:
Ubicación:
Tipo macroscópico:
Profundidad de la invasión:
Permeación angiolinfática:
Compromiso límite proximal:
Infiltración linfocitaria peritumoral:
Compromiso ganglio cístico y otros:
Otro:

## 7. Tratamiento complementario

Quimioterapia:
Radioterapia: