



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.  
CIRUGÍA GENERAL**

**CARCINOMA DE VESICULA BILIAR COMO HALLAZGO  
INCIDENTAL EN PACIENTES COLECISTECTOMIZADOS**

**T E S I S**

**PARA OBTENER TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD:**

**CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTA:**

**DRA. VANESSA HERNANDEZ AJA**

**TUTOR: DR. EDUARDO E. MONTALVO JAVE**



**MÉXICO DISTRITO FEDERAL**

**FEBRERO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**DR. CÉSAR ATHIÉ GUTIÉRREZ**

Jefe del Servicio de Cirugía General  
Titular del curso de la Especialidad en Cirugía General UNAM  
Hospital General de México

---

Firma

**DR. EDUARDO MONTALVO JAVE**

TUTOR DE TESIS

Jefe de la Unidad 304 de Cirugía General  
Hospital General de México

---

Firma

**DRA. MA. DEL CARMEN CEDILLO PÉREZ**

Jefa del Departamento de Posgrado  
Hospital General de México

**DRA. VANESSA HERNÁNDEZ AJA**

AUTOR DE TESIS

---

Firma

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

**A Dios**, por brindarme la fortaleza espiritual y guiarme con sabiduría para alcanzar mis sueños y permitirme culminar mi especialidad.

**A mi hija Danahé**, por ser mi mayor inspiración iluminando mi vida y llenándola de alegría infinita.

**A mis padres**, Carlos y Lucia, por su dedicación en mi formación, por su gran esfuerzo para ayudarme a alcanzar mi meta y por su apoyo incondicional.

**A mi hermano**, Carlos, por su presencia a lo largo de mi vida, por compartir todos los momentos vividos y por su ayuda en situaciones difíciles.

**A mis amigos** (Alfonso, Samuel, Manuel, Fernando, Oscar, Aurora, Ethel, Jacobo, C. Fareli, F. Lara, D. Castillo, Bernal) que han estado en todo momento cuidándome, apoyándome y queriéndome como sólo ellos lo saben hacer.

**A mis maestros** (Dr. Herrera, Dr. Chapa, Dr. Hurtado, Dr. Alcudia, Dr. S. González, Dr. Basurto, Dr. Montes de Oca, Dr. Escalante, Dr. Belzazar) que han sido mi modelo y un ejemplo a seguir.

**A mis compañeros residentes**, que me acompañaron durante las guardias, compartiendo cansancio, tristezas y alegrías, gracias por ser como mi segunda familia.

**A mi tutor de tesis** Dr. Eduardo Montalvo Javé por su paciencia y guía para la elaboración de tan valioso documento.

**A mi jefe de servicio** Dr. César Athié Gutierrez por impulsar mi desarrollo profesional.

**A mis pacientes** por ser el libro más grande y difícil de aprender y permitirme de esta manera conseguir la mayor de las enseñanzas en la medicina.

# CARCINOMA DE VESICULA BILIAR COMO HALLAZGO INCIDENTAL EN PACIENTES COLECISTECTOMIZADOS

## ÍNDICE

	Página
1. AGRADECIMIENTOS.....	3
2. ÍNDICE .....	4
3. INTRODUCCIÓN .....	6
4. MARCO TEÓRICO .....	7
4.1. EPIDEMIOLOGÍA .....	7
4.2. ETIOLOGÍA .....	8
4.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA .....	11
4.4. VÍAS DE DISEMINACIÓN .....	16
4.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	17
4.6. DIAGNÓSTICO .....	18
4.7. ESTADIFICACIÓN .....	24
4.8. TRATAMIENTO .....	26
4.9. TERAPIA ADYUVANTE .....	35
4.10. PRONÓSTICO .....	36
5. OBJETIVOS .....	37
6. JUSTIFICACIÓN .....	38
7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
8. MATERIAL Y MÉTODOS .....	40
9. RESULTADOS Y GRÁFICAS .....	42

10. DISCUSIÓN .....	49
11. CONCLUSIONES .....	51
12. PERSPECTIVAS .....	53
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54

## INTRODUCCIÓN

El Cáncer de vesicular biliar (CVB) fue descrito por primera vez por Stoll en 1771, es una neoplasia relativamente rara y ha sido considerada como una enfermedad altamente letal. Con una incidencia de 0.8% a 1.2%, este es el tumor más común del tracto biliar (1,2).

Es la 5ª causa mas común del tracto gastrointestinal, 1-2% de los pacientes que tienen cirugías por coleditirosis son diagnosticados con CVB al momento de la cirugía o en el estudio histopatológico de la pieza resecada (CVB incidental). El resultado en CVB es pobre con supervivencia a 5 años entre 0% y 10% en diferentes series (3,4).

El CVB insospechado, encontrado durante la realización de colecistectomía por colecistitis fue reportado por primera vez en 1961. Sólo un tercio de los CVB son conocidos previos al procedimiento quirúrgico (2,4).

El pobre pronóstico de esta enfermedad es debido a la posición anatómica de la vesícula biliar y a la alta proporción de tumores que son diagnosticados en estadios avanzados al momento de la presentación. Debido a que los síntomas y signos del CVB son vagos e inespecíficos, el diagnóstico clínico es difícil. Sin embargo con los avances en los estudios de imagen preoperatorios, se ha diagnosticado CVB en estadios tempranos con mayor frecuencia, esto aunado al uso de cirugía radical promete un incremento en la supervivencia (4).

## MARCO TEÓRICO

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia varía considerablemente en diferentes partes del mundo. Mientras que se relaciona con solo 0.5% de todas las patologías malignas del tracto gastrointestinal en el occidente, es el cáncer gastrointestinal más frecuente en Chile, Bolivia, México y el norte de India. Ciertamente es la 3ª causa de muerte en mujeres de la India. Además la edad media de los pacientes con CVB en India es 50-55 años, en contraste a 65 años en el occidente. La razón de esta ocurrencia a edad tan temprana en la India es todavía desconocida. Puede ser debido a la presencia de múltiples factores de riesgo en esta región, los cuales influyen en la incidencia así como en la de edad de inicio de esta patología. La presencia de litos vesiculares es un factor conocido para el desarrollo de CVB pero otros factores sospechosos en esta región son el nivel socio-económico bajo y el tabaquismo (5,6,7,8).

En norte América, predomina una baja incidencia, con la excepción de altas tasas reportadas en indígenas en Nuevo México (11.3 por 100,000) y una tasa intermedia en mujeres inmigrantes de Latinoamérica (9). En Europa, la alta incidencia fue encontrada en países del este: Polonia, la República Checa y Eslovaquia. La incidencia es elevada en Granada, España y es relativamente alta en el lejano oriente de Asia: Corea y Japón. En hombres una alta tasa de incidencia fue reportada en el área andina (4.1-7.5 por 100,000) y en algunas áreas de Asia y el este de Europa (4.4-8.8 por 100,000). Una baja incidencia (3 por 100,000 en mujeres y 1.5 por 100,000 en hombres) se observa en el Norte de Europa, Estados Unidos, Canadá, Singapur, y Nigeria. La incidencia también varía entre grupos étnicos dentro de los países; las mujeres hispánicas en California y Nuevo México tienen una alta incidencia que cualquier otro grupo étnico en Estados Unidos. La marcada geografía, raza y diferencias culturales en la frecuencia del CVB sugiere que hay factores de riesgo genéticos y ambientales para el desarrollo de CVB (1).



## **ETIOLOGIA**

La etiología exacta del CVB permanece incierta. Es posible que la inflamación crónica relacionada con la colelitiasis promueva la formación de displasia epitelial y adenocarcinoma. Otros factores predisponentes de CVB son Vesícula en porcelana, pólipos, anomalías en la unión del conducto pancreatobliar, Obesidad, Estrógenos endógenos y exógenos, Embarazo, Adenomiomatosis segmentaria de vesícula biliar, Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Síndrome de Mirizzi, Infecciones bacterianas y por Salmonella, Exposición a carcinógenos industriales y Predisposición familiar. (1)

Recientemente, el término “Neoplasia intraepitelial biliar” fue propuesto para la displasia biliar. Típicamente las lesiones premalignas son detectadas incidentalmente durante una evaluación de otra condición patológica asociada. La neoplasia intraepitelial es caracterizada por una proliferación intraepitelial desordenada, de células columnares atípicas, cuboidales (10,11).

Las tumoraciones intramucosas del epitelio biliar son los pólipos o cistadenomas. A pesar de que son considerados benignos por clasificación común, el suceso de la secuencia de adenoma-carcinoma en estas lesiones ha sido bien establecida y son consideradas como premalignas. Esta categoría de lesiones precursoras es importante porque son potencialmente diagnosticables por estudios radiológicos o endoscópicos, y porque clínicamente forman lesiones tumorales detectables diferentes a los precursores usuales.

## **PÓLIPOS VESICULARES**

Las lesiones polipoides de la vía biliar han sido llamadas “adenomas”, “papilomas”, “adenomatosis” y “adenocarcinomas”, basados en su patrón de crecimiento, multiplicidad, extensión y grado de cambios malignos (10).

En 1970, Christensen e Ishak propusieron una clasificación simplificada de tumores benignos y pseudotumores de la vesícula biliar (12,13). Los tumores benignos se clasifican en epiteliales o adenomas (tubular, papilar y mixto), y mesenquimatosos (hemangioma, lipoma, leiomioma), y pseudotumores (pólipos de colesterol, pólipos inflamatorios, adenomioma e hiperplasia adenomatosa) (14).

Se describen dos mecanismos a través de los cuales podría producirse la transformación maligna: 1) la secuencia displasia-carcinoma, en la que alteraciones a nivel del epitelio propio de la mucosa vesicular producen una metaplasia que evoluciona a displasia pudiendo luego progresar a carcinoma in situ y carcinoma invasor; 2) la secuencia adenoma-carcinoma. Esta vía propone la transformación maligna a partir de un tumor inicialmente benigno como el adenoma (14).

El tamaño de los pólipos vesiculares ha sido considerado como parámetro de malignidad describiéndose una prevalencia de neoplasia del 30% en lesiones mayores de 10 mm. Los pólipos menores de 10 mm corresponden generalmente a pólipos de colesterol, pseudopólipos, y con menor frecuencia a adenomiomatosis o pólipos inflamatorios, sin

potencial maligno y con un bajo índice de complicaciones. Los pólipos de colesterol en la mayoría de los casos son múltiples, correspondiendo histológicamente a células epiteliales con depósitos masivos de colesterol rodeados de mucosa normal. En muchas ocasiones son precursores de colesterosis difusas que se acompañan con frecuencia de litiasis.

Los dos factores predictores de malignidad más importantes son la edad (aparición en mayores de 50 años) y el tamaño del pólipo (mayor de 10 mm), otros factores de riesgo incluyen la coexistencia de litiasis, pólipo solitario y pólipo sintomático (14).

Los pólipos mayores de 10 mm, solitarios, sésiles y ecogénicos, tienen una mayor probabilidad de corresponder a adenomas, por lo cual tendrían indicación quirúrgica (colecistectomía) y aun cuando un pequeño porcentaje de ellos sufrirá transformación maligna a adenocarcinoma, hasta la fecha no es posible predecir cual lo hará. Por otro lado, el seguimiento de lesiones menores de 10 mm, ha demostrado que, al menos un tercio de ellas desaparecen, siendo las restantes benignas (14).

## **LITIASIS VESICULAR**

Solo 0.3% a 3% de pacientes con colelitiasis desarrollan CVB y aproximadamente 20% de pacientes con CVB no muestran evidencia de colelitiasis previa. Se ha reportado que en pacientes con litos vesiculares mayores de 3cm de diámetro, el riesgo de CVB es 10 veces mayor que en pacientes con litos menores de 1cm de diámetro, mientras que el riesgo relativo es de 2.4 si los litos son de 2.0-2.9cm de diámetro (15). Es más probable que el cáncer ocurra con lito único grande que con múltiples litos pequeños (1).

La litiasis se asocia entre un 45 y 100% de las veces, debido a que desencadena un gran proceso inflamatorio, con la posterior liberación de factores de crecimiento que producen alteraciones en genes como el p53, el K-ras, el Bcl-2, el MAPK y otros (iniciadores tumorales). Favorece la hipótesis de la litiasis e inflamación como causantes de CVB la observación de que en vesículas resecaadas con estas alteraciones, el 83% presenta displasia, 13,5% presenta hiperplasia atípica y el 3,5% de los casos presenta carcinoma in situ, las cuales se consideran lesiones precursoras del cáncer invasor (16,17).

## **OTROS FACTORES**

La vesícula en porcelana es un hallazgo patológico de una vesícula biliar brillante, de coloración azulada resultado de calcificación extensa de la pared, ha sido asociada con CVB en 12.5% a 62% de los pacientes (18).

Otro factor de riesgo para CVB incluye una anomalía en la unión del conducto pancreatobiliar (observado en cerca de 17% de pacientes con cáncer comparado con menos de 3% de pacientes con otras enfermedades hepatobiliares), el cual resulta en regurgitación del jugo pancreático dentro de la vesícula biliar que ocasiona estasis biliar, la cual lleva a un estado de inflamación y un estado precanceroso en la mucosa de la vesícula biliar (19,20).

La obesidad, los estrógenos endógenos y exógenos, y el embarazo incrementan el riesgo de colelitiasis y constituye un factor de riesgo menor para CVB. La adenomiosomatosis de la vesícula biliar, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, la poliposis colónica, y el Síndrome de Mirizzi que pueden llevar a infección crónica, inflamación e irritación y por último a CVB, juegan un posible rol en los cambios carcinomatosos (4,21,22).

La infección crónica conlleva a inflamación crónica que resulta en metaplasia-displasia, secuencia que finaliza en carcinogénesis. La inflamación crónica de la vesícula biliar debido a infección y litos puede predisponer a CVB por varios mecanismos. La producción de la enzima  $\beta$ -glucuronidasa por la bacteria puede llevar a la desconjugación de toxinas conjugadas con los ácidos biliares, algunas de las cuales pueden ser carcinogénicas. Las infecciones crónicas son asociadas con un incremento de la concentración de radicales libres en el tejido de la vesícula biliar, la cual ha mostrado disminución posterior a una terapia antibiótica adecuada.

La falta de una adecuada nutrición puede resultar en incremento del daño por radicales libres en la mucosa de la VB, con la consecuente incapacidad para erradicar infecciones, actividad disminuida de células asesinas naturales, incrementando de esta manera la carcinogénesis. Un nivel socioeconómico bajo tiene gran asociación con el CVB en comparación con aquellos con nivel socioeconómico alto, debido a la combinación de factores como malnutrición, deficiencia de micronutrientes y disminución de antioxidantes en la dieta (5).

Algunos estudios han mostrado la posibilidad de la participación de carcinógenos en la formación de CVB. El riesgo incrementado para este tumor en trabajadores en la industria de aceite, químicos, zapatos y textiles sugiere un rol de los químicos utilizados, en la carcinogénesis (23,24).

## ANATOMIA PATOLÓGICA

El CVB representa una progresión de displasia, a carcinoma in situ, a carcinoma invasivo a lo largo de 15 años (24). La displasia severa y el carcinoma in situ se han encontrado en más de 90% de vesículas con CVB. Aproximadamente 10% a 37% de los CVB no pueden ser identificados con certeza, y sus características macroscópicas son similares a los de la colecistitis crónica: engrosamiento asimétrico de la pared de la VB, el cual infiltra estructuras vecinas (1,25).

La mayoría de los carcinomas (60%) se originan en el fondo de la VB, 30% en el cuerpo y 10% en el cuello. Macroscópicamente pueden categorizarse dentro de las formas papilar, tubular y nodular. El tipo nodular puede mostrar invasión temprana a través de la pared vesicular, dentro del hígado o estructuras vecinas y tiene una alta incidencia de metástasis a ganglios linfáticos (26).

### Adenocarcinoma

El Adenocarcinoma de VB comprende más del 80% de los cánceres de dicho órgano. Macroscópicamente el adenocarcinoma de la VB aparece usualmente como una masa pálida, blanco grisácea que infiltra dentro de la pared.

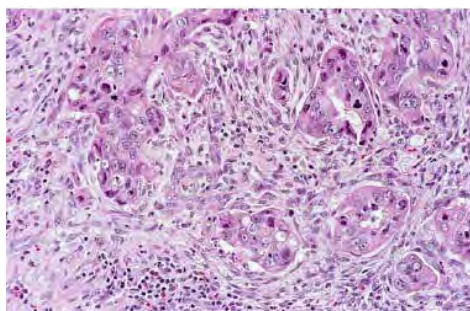


Figura 1. Adenocarcinoma de vesícula biliar

Está caracterizado por invasión de estructuras glandulares compuestas citológicamente por células cuboidales atípicas o columnares altas, ocasionalmente células endócrinas y mucina intracelular. Las células cuboidales pequeñas son las más típicas. Una intensa reacción desmoplásica alrededor de la invasión glandular es altamente característica y útil para distinguir la invasión verdadera de la falsa (Figura 1). La clasificación refleja el porcentaje de formación glandular como sigue: bien diferenciado >95%; moderadamente diferenciado, 40-94%; poco diferenciado, 5-39%; e indiferenciado, <5%.

Existen muchos subtipos de adenocarcinoma de VB, con distinción entre estos subtipos basado en alteraciones morfológicas más que en alteraciones moleculares. Las siguientes categorías se ven con menor frecuencia. El adenocarcinoma papilar comprende cerca del 4%, tiende a formar protrusión, más que masa infiltrativa, y conlleva un mejor pronóstico comparado con otros tipos de CVB (Figura 2). Esto es porque el componente

exofítico no es invasivo. La invasión, si se presenta, es con frecuencia limitada a la capa superficial de la lámina propia (27).

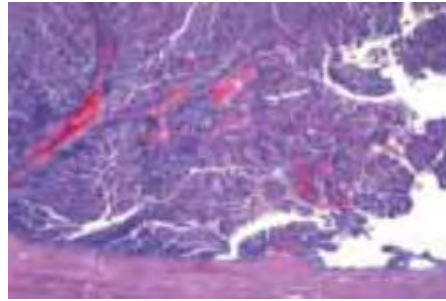


Figura 2. Adenocarcinoma papilar

### **Adenocarcinoma mucinoso (coloide)**

Este diagnóstico requiere que la lesión contenga >50% mucina extracelular, bien sea dentro de las glándulas neoplásicas o alrededor de los pequeños grupos de células neoplásicas (Figura 3). Estas lesiones pueden distinguirse de la forma benigna más común, el mucocele de la VB, el cual surge secundario a la impactación de un lito en el cuello de la VB o secundario a fibrosis quística (27).

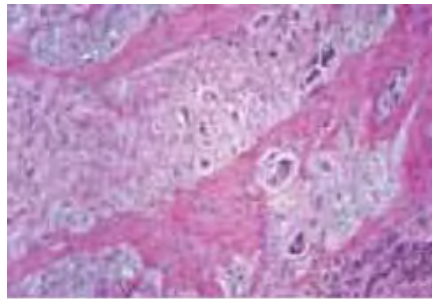


Figura 3. Adenocarcinoma mucinoso

### **Adenocarcinoma de tipo intestinal**

Esta variante generalmente contiene células en copa o tipo colónicas como el tipo celular predominante (Figura 4). (27)

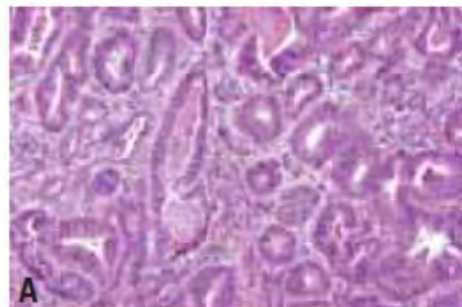


Figura 4. Adenocarcinoma intestinal

### **Adenocarcinoma de células Claras**

Contiene un grupo predominante de células ricas en glucógeno apareciendo como células claras, granulares u eosinofílicas. Ocasionalmente, estas lesiones muestran un patrón en nido, trabecular o papilar, más que un patrón glandular (28).

### **Carcinoma de Células en anillo de sello**

Este raro subtipo muestra predominancia de células en anillo de sello con abundante mucina intracelular y un patrón altamente infiltrativo (Figura 5).

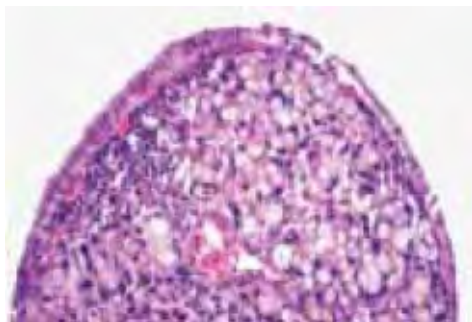


Figura 5. Carcinoma de células en anillo de sello

### **Carcinoma de células escamosas y carcinoma adenoescamoso**

El carcinoma de células escamosas de VB puro es raro. El muestreo de lo que parece ser un carcinoma escamoso puro, con frecuencia revela un componente glandular, en este caso el tumor es clasificado como carcinoma adenoescamoso. Este último comprende 3% de los CVB. Cuando se presenta, el carcinoma escamoso invasivo, con frecuencia se identifica adyacente a áreas de metaplasia escamosa o displasia y puede mostrar un patrón queratinizante o no queratinizante (Figura 6). Pueden estar presentes áreas focales de células fusiformes en desarrollo (27).

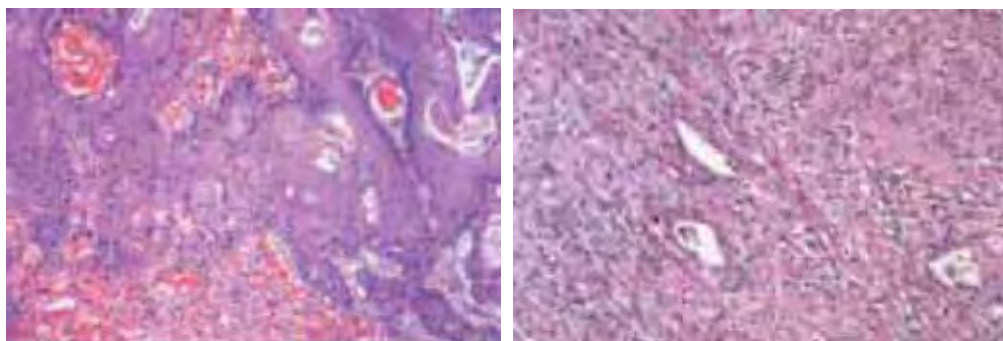


Figura 6. Carcinoma adenoescamoso

## **Carcinoma indiferenciado**

La falta de estructuras glandulares fácilmente identificables, es la característica definitiva del carcinoma indiferenciado de VB. Son frecuentemente identificados 4 patrones en el carcinoma indiferenciado e incluyen el tipo de células fusiformes y células gigantes, tipo de células gigantes similares a osteoclastos, tipo de células pequeñas y el tipo nodular o lobular (Figura 7).

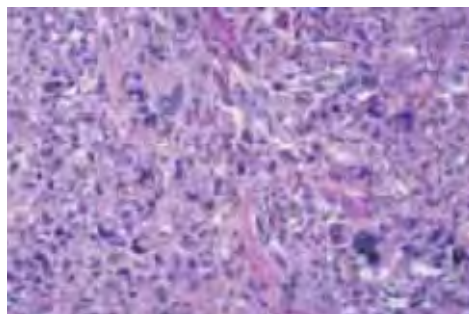


Figura 7. Carcinoma Indiferenciado

## **Carcinosarcoma**

Los elementos carcinomatoso (más destacado) y sarcomatoso están presentes en esta lesión inusual (Figura 8).

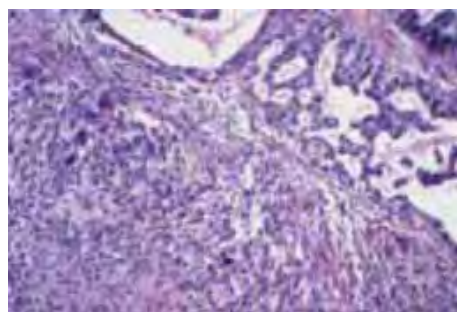


Figura 8. Carcinosarcoma

## **Carcinoma de células pequeñas (células en avena)**

Este carcinoma comprende menos del 1% de los carcinomas de VB y es morfológicamente idéntico al carcinoma de células pequeñas del pulmón. Un tercio de estos tiene asociación con adenocarcinoma o carcinoma in situ, los cuales ayudan a establecer como sitio primario a la VB (Figura 4). Un subgrupo de pacientes con carcinoma de células pequeñas responden adecuadamente a la quimioterapia, por lo que la identificación de este tipo histológico tiene importantes implicaciones clínicas (29).

## Otros tumores de la Vesícula biliar

Los tumores carcinoides de la VB son raros. Estos tienen un comportamiento como neoplasias de bajo grado. Se han descrito recientemente casos severos de tumor carcinóide en pacientes con síndrome de Von Hippel Lindau.

El cistadenoma biliar es un análogo de las neoplasias mucinosas quísticas del páncreas. Estas lesiones son típicamente multiloculares y usualmente se presentan en mujeres de edad media. Tienen la característica de arquitectura tricapa: una capa de epitelio simple de tipo biliar o gástrico, un estroma de células de tipo ovárico y una de estroma hialino. Estas lesiones son más comunes en el hígado y rara vez se originan dentro de la VB; la mayoría son benignos (30).

La papilomatosis biliar es un análogo de la neoplasia mucinosa papilar intraductal del páncreas. Es caracterizada por proliferación mucinosa papilar difusa que se proyecta dentro del lumen. Las lesiones individuales pueden mostrar un espectro de atipia celular desde cambios adenomatosos hasta carcinoma in situ o carcinoma invasivo. El pronóstico es pobre a pesar de su histología (27).

## Sarcoma de VB

Puede ocurrir una variedad rara de sarcomas en la VB, incluyendo leiomioma, histiocitoma fibroso maligno y rhabdomioma (27).

## Metástasis

Las metástasis a la VB son raras, pero pueden ocurrir por vía hemática o diseminación transcelómica. Una de las lesiones metastásicas más frecuentes es el melanoma maligno (Figura 9), en aproximadamente 50% de las metástasis de la VB (Figura 5). Otras fuentes de metástasis incluyen carcinoma de células renales, cáncer de mama, y cáncer de ovario (27).

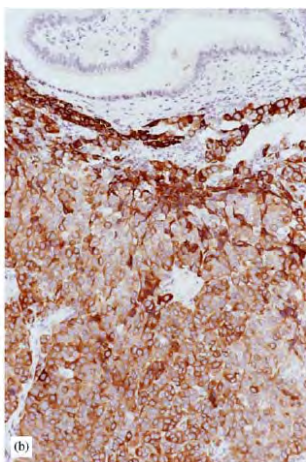


Figura 9. Melanoma metastásico



## VÍAS DE DISEMINACIÓN

La invasión del tumor dentro del hígado y la localización inicial de metástasis hepáticas en la porción adyacente de la VB es debido al hecho de que el drenaje venoso de la VB llega directamente al segmento IV del hígado por venas que comunican directamente a este segmento (entran directamente en la vena hepática media) o por venas que acompañan los conductos extrahepáticos dentro del hígado (una vena de la VB rara vez entra en la vena porta). Por lo tanto se recomienda la resección de este segmento del hígado como parte del tratamiento del CVB. Macroscópicamente el tumor puede invadir el hígado por 2 vías: Invasión directa del lecho hepático o por el hilio, a lo largo de la cápsula de Glisson (1).

El patrón de diseminación ganglionar ha sido descrito por muchos autores. Fahim y colaboradores reportaron 2 vías diferentes de diseminación a ganglios linfáticos pancreaticoduodenales superiores: una es la principal ruta directa hacia el ganglio linfático paraaórtico situado alrededor del origen de la arteria celiaca, y otra es la ruta secundaria, vía de los ganglios linfáticos pancreaticoduodenales posteriores hacia los ganglios linfáticos situados alrededor del origen de la arteria mesentérica superior (30).

La propagación trans-peritoneal es común e incluye el hígado, conducto biliar común, duodeno, páncreas, epiplón y estómago, puede manifestarse como carcinomatosis peritoneal en etapas avanzadas. La diseminación neural ha sido reportada en 25% a 35% de los casos, es un signo de mal pronóstico. La diseminación a lo largo del lumen y la pared de los conductos es rara y usualmente se observa en el tipo papilar. (31)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El CVB en etapas tempranas no tiene algún síntoma específico. Estos síntomas vagos se han agrupado en 5 síndromes clínicos (4,32). El primero es Colecistitis Aguda: cerca de 1% de pacientes operados de Colecistitis aguda tienen CVB. Los pacientes con este síndrome generalmente tienen un estadio temprano y mejor supervivencia. La segunda categoría son aquellos pacientes con colecistitis crónica (4), Estos pacientes pueden presentar dolor epigástrico crónico inespecífico, intolerancia a la vía oral o sensación de plenitud (1). El tercer síndrome es patología del tracto biliar, el cual incluye síntomas de ictericia, pérdida de peso, debilidad generalizada, y dolor en el cuadrante superior derecho.

Los pacientes con este síndrome clínico tienen enfermedad avanzada. La ictericia es común y es un indicador de mal pronóstico, se asocia a enfermedad irresecable en cerca de 44% de los pacientes. En la cuarta categoría están las características clínicas de tumores malignos fuera del tracto biliar, los cuales incluyen: anorexia, pérdida de peso, astenia, complicaciones locales del tumor como fístula o invasión a órganos adyacentes. Estos pacientes tienen un estadio avanzado (4).

La quinta categoría incluye manifestaciones benignas de enfermedad fuera del tracto biliar; este pequeño grupo de pacientes con este síndrome presenta sangrado u obstrucción de tubo digestivo alto. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden presentarse con vesícula biliar palpable, hígado nodular indurado, y ascitis maligna en carcinomatosis. Solo un tercio de todos los CVB son conocidos preoperatoriamente como de crecimiento maligno o son operados porque el tumor es altamente sospechoso, mientras que 2/3 de estos carcinomas son llamados “Incidentalomas” porque no se sospechan antes de la cirugía (1). Solo 20% de los pacientes tiene enfermedad confinada a la VB al momento del diagnóstico.

La mayoría (80%) tiene enfermedad avanzada locoregional con invasión a órganos adyacentes o metástasis a distancia. Por lo tanto el CVB puede sospecharse en pacientes con larga historia de colecistitis crónica litiásica, quienes tienen cambios en su sintomatología y en quienes tienen dolor. Más de 90% de estos son mayores de 50 años, con un pico de incidencia de 70-75 años y la mayoría son mujeres (relación hombre-mujer 1:3). (4, 33)

## DIAGNÓSTICO

A pesar del uso de técnicas modernas de imagen, el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas de la VB es con frecuencia difícil, especialmente en pacientes con lesiones pequeñas (1).

### Ultrasonido

El US es la técnica más comúnmente utilizada en el estudio preoperatorio de CVB y el estándar del estudio inicial en pacientes con dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. El cáncer temprano puede identificarse como una lesión de forma irregular, hipo o iso-ecogénica, aparece como una masa subhepática que usualmente enmascara la VB (34). La presencia de cálculos biliares atrapados dentro del tumor durante su crecimiento es un signo de posible CVB. El espesor de la pared de la VB no excede 3mm, y un tumor puede presentar engrosamiento parcial de más de 1cm, usualmente irregular y con frecuencia asimétrico (35). Este hallazgo requiere diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden producir este engrosamiento, como colecistitis aguda o crónica, o hiperplasia (1).

Aproximadamente 25% de los carcinomas de vesícula biliar se presentan como masas intraluminales. Es importante reconocer este aspecto porque estas lesiones polipoides tienden a ser bien diferenciadas y confinadas a la muscular propia y por lo tanto tienen un mejor pronóstico al momento del diagnóstico. Sonográficamente el pólipo con carcinoma típicamente tiene una textura tisular homogénea, se fijan a la pared de la VB en su base y no proyectan sombra sónica (36). El carcinoma como tumoración en la fosa vesicular es la forma más común de CVB, y se presenta como una tumoración sólida con ecogenicidad variable y puede ser homogénea o no homogénea (Figura 10).

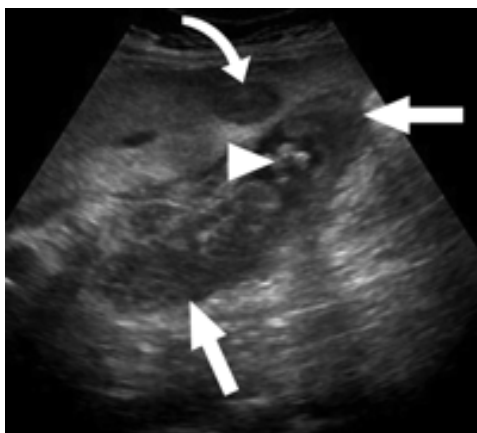


Figura 10. Carcinoma de vesícula biliar con infiltración hepática

Puede ser difícil distinguir ultrasonográficamente la separación entre la tumoración y el hígado, especialmente cuando hay invasión hepática directa. La ausencia de VB y la presencia de cálculos biliares pueden ser datos útiles para el diagnóstico (36). El US tiene

una sensibilidad de 85% y una especificidad de 80% para el diagnóstico de CVB (Figura 11).

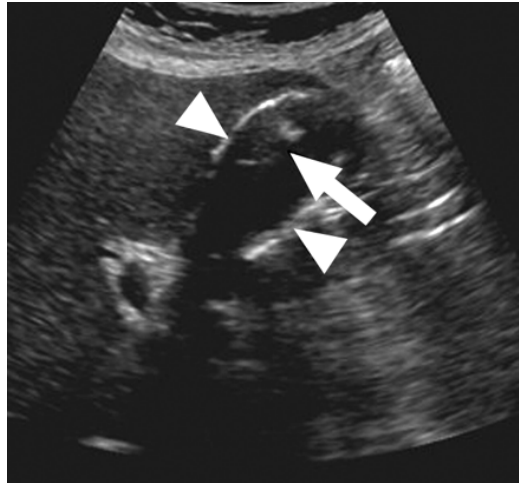


Figura 11. Vesícula biliar en porcelana

La ecografía doppler color es otro método para mejorar la especificidad del US (1). La medición de la velocidad del flujo también es importante, con mayor flujo en tumores malignos que en benignos. Muchos autores han reportado una alta sensibilidad con el uso de BAAF guiada por US, como con el US endoscópico (USE), por lo que ha sido propuesto para la evaluación diagnóstica (1,4). El USE puede mejorar el diagnóstico por la predicción de la profundidad del tumor, pero el uso en el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas continua siendo controversial (1,37). Otro estudio adyuvante del USE es la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). La CPRE (Figura 12) no solo es de utilidad para obtener tejido para la evaluación de lesiones que se presentan en el tracto biliar, sino que identifica anomalías en la unión del conducto pancreatobiliar y compresiones extrínsecas de conductos extrahepáticos por tumores (12).



Figura 12. Defecto de llenado en CPRE por carcinoma de vesícula biliar

## Tomografía computada

La tomografía computada (TC) puede detectar anomalías en la VB (masas que reemplazan la VB, engrosamiento de la pared vesicular, pólipos), así como la extensión y estadio tumoral (1,38), los hallazgos en la TC que sugieren la presencia de carcinoma son metástasis a ganglios linfáticos, invasión local al hígado, y el compromiso vascular (39).

Cuando hay una masa en formación, el cáncer usualmente es heterogéneo y contiene áreas hiperdensas debido a necrosis y crecimiento desigual, el cual es preferentemente periférico con áreas de necrosis (1,38). Si bien la TC es inferior al US, que muestra irregularidades en la mucosa, engrosamiento mural y coledocitis, es superior para la evaluación de los segmentos de la pared vesicular que son enmascarados por litos o calcificación mural en el US (36,40,41).

La capacidad de la TC de detectar engrosamientos en la pared vesicular aumenta con el uso de doble contraste (Figura 13). Esta modalidad lleva a reforzamiento de la pared vesicular en las fases arterial y venosa, lo cual puede ayudar a diferenciar procesos malignos de colecistitis crónica (39,42).

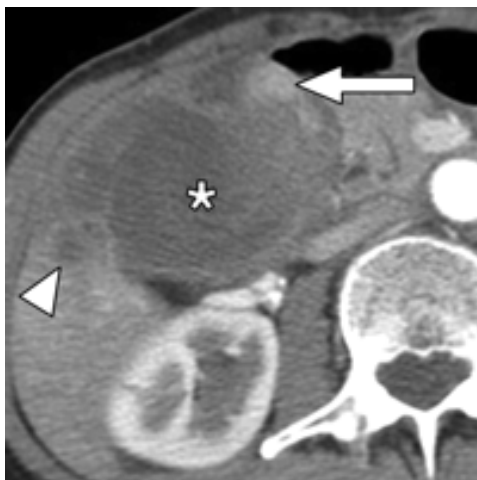


Figura 13. Carcinoma de vesícula biliar con infiltración hepática

La TC helicoidal de doble fase puede mostrar crecimientos tempranos en la fase arterial, periféricos o heterogéneos, en casos avanzados que simulen hepatocarcinoma (1). El desarrollo de TC multicorte es una promesa para aumentar la detección de pequeñas infiltraciones tumorales perivesiculares y minimizar artefactos que se observen como aumentos de volumen, y determinar el estadio del tumor (1,43). Es sabido que la TC tiene limitaciones para detectar metástasis peritoneal. La TC multicorte tiene una sensibilidad de 85% a 93% para la detección de metástasis peritoneal en contraste con 63% a 79% para la TC convencional (1,44).

## Resonancia Magnética

Con el advenimiento de la imagen por resonancia magnética, el uso de herramientas antiguas como angiografía selectiva hepática o del tronco celiaco, CPRE, y colangiografía transhepática han sido sustituidas por la Colangiorensonancia (CRM) y la angiografía por resonancia magnética (ARM) en la evaluación del CVB (39,45,46).

En imágenes T1, el tumor se observa como una masa hipo o hiperintensa, mientras que en T2, todos los tumores son hiperintensos y heterogéneos. Posterior a la administración de contraste, todos los tumores muestran reforzamiento (1). La IRM (Figura 14) es particularmente útil para visualizar invasión del ligamento hepatoduodenal, la vena porta y los ganglios linfáticos. La CRM en la evaluación de obstrucción biliar maligna proporciona información más detallada que la TC o el US (1,47). Cuando se combinan la IRM estándar con la CRM y ARM tridimensional, la sensibilidad y especificidad para la invasión vascular puede ser de hasta 100 y 87% respectivamente (39). El diagnóstico de invasión vascular es crucial antes de una tentativa resección curativa (1)

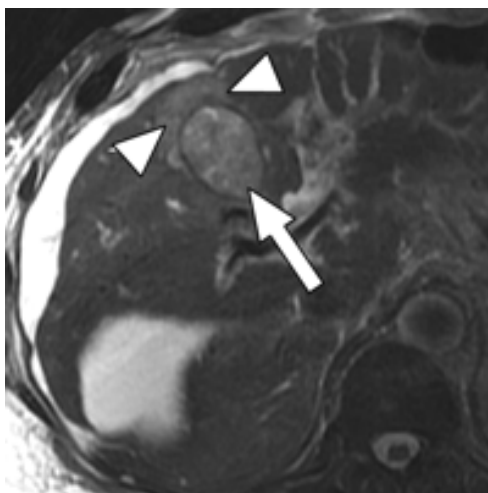


Figura 14. Infiltración de la pared posterior de la VB al parénquima hepático

## Tomografía por emisión de positrones con 18-fluoro-desoxiglucosa

El uso de Tomografía por emisión de positrones (PET), un estudio funcional para la evaluación de pacientes con cáncer, puede ser útil para pacientes con cáncer del tracto biliar. El PET, el cual reside en el perfil metabólico del tumor, puede detectar potencialmente enfermedad metastásica insospechada o errónea en cortes transversales, cambiando el estadio de la enfermedad y la terapéutica planeada (13). Estudios recientes indican que el PET puede ser útil en la prevención de exploraciones innecesarias para la detección de enfermedad metastásica insospechada (13,48,49).

Muchos autores han reportado que el PET-FDG es útil (sensibilidad 78%) en la evaluación de la localización de CVB metastásico (1,48), mientras Koh y colaboradores (50) reportaron que esta técnica proporciona un diagnóstico diferencial confiable,

identificando el CVB con sensibilidad de 75%, especificidad de 87.5% y precisión de 81.3% (Figura 15).

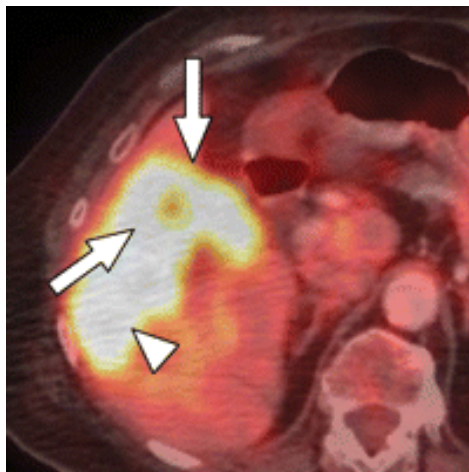


Figura 15. Carcinoma de vesícula biliar

### **Colangiografía**

La Colangiografía, CPRE y Colangiografía percutánea transhepática (CPT) son las más utilizadas para el diagnóstico de CVB y su diseminación dentro del árbol biliar. En pacientes con ictericia la CPRE y CPT son útiles en la localización de la obstrucción, facilitando la colocación de endoprótesis, estableciendo un diagnóstico por toma de muestra, y en la planificación de procedimientos quirúrgicos, ya que pueden mostrar el crecimiento tumoral en los conductos intrahepáticos adyacentes o en el conducto biliar común (1,51). La CPRE también puede demostrar anomalías en la unión del conducto pancreatobiliar, con la oportunidad de realizar cepillado o toma de biopsia (1,52).

### **Laparoscopia**

La laparoscopia y la biopsia son extremadamente útiles para la determinación de metástasis peritoneales, extensión de la enfermedad y conveniente cirugía en pacientes con enfermedad local avanzada (10). La Laparoscopia puede detectar pequeños volúmenes de tumor en enfermedad peritoneal o hepática secundaria en cortes transversales, sin embargo es menos precisa en la determinación de invasión vascular, compromiso ganglionar y diseminación al tracto biliar (1). Los pacientes con CVB tienen enfermedad irresecable que no es aparente en estudios de imagen preoperatorios. La laparoscopia identifica enfermedad irresecable y previene la laparotomía innecesaria en arriba de un tercio de los pacientes con CVB quienes han tenido enfermedad resecable por radiología (53). Tilleman y cols (54) reportaron que la sensibilidad y el valor predictivo negativo para la detección de enfermedad irresecable por diagnóstico laparoscópico fue de 60% y 52% respectivamente, mientras que la prevención de laparotomía innecesaria por diagnóstico laparoscópico fue de 41% de los pacientes con obstrucción maligna de conductos biliares considerados resecables de acuerdo a estudios de imagen convencionales.

Los pacientes con enfermedad irresecable que no son detectados por laparoscopia, con frecuencia tienen enfermedad localmente avanzada (53). Los avances para la detección de enfermedad irresecable al momento de la laparoscopia incluyen disminución del tiempo de estancia hospitalaria, mejor calidad de vida y disminución del tiempo de iniciación de terapia no quirúrgica (1). Para pacientes con lesiones sospechosas y aquellos en quienes se piensa son potencialmente curables, la biopsia de la VB o laparoscopia están contraindicadas porque pueden ocasionar la diseminación del tumor (10).

### **Marcadores tumorales**

El antígeno carcinoembrionario (ACE) y el Ca 19-9 son los marcadores tumorales tradicionalmente utilizados en el CVB. Su incremento lleva a la alta sospecha de malignidad. Concentraciones de ACE mayores de 4g/L son 93% específicas, pero solo 50% sensibles, mientras que un Ca 19-9 mayor de 20U/mL tuvo 79.4% de sensibilidad y 79.2% de especificidad (1,55). Chaube sugiere que el Ca 125 es uno de los más importantes marcadores en el CVB: Ca 125 en concentraciones por arriba de 11U/mL tiene 64% de sensibilidad y 90% de especificidad (1,56).

### **Citología por Aspiración con Aguja Fina**

La citología por aspiración con aguja fina, guiada por US o TC, ha sido muy frecuentemente utilizada para el diagnóstico citológico preoperatorio; su sensibilidad es de 88% (4,57). Esta técnica es particularmente relevante para confirmar el diagnóstico en casos de CVB avanzados en los cuales se planea tratamiento no quirúrgico (4).

La punción dirigida por ecografía tiene la ventaja que observa la posición de la aguja en tiempo real, mientras que la TC muestra la imagen a posteriori. La biopsia por punción está contraindicada cuando el tumor es potencialmente resecable porque tiene un riesgo elevado de diseminación a través del trayecto de la aguja (16,58).

La proteína p53 y KI 67 son halladas por técnicas de inmunohistoquímicas en el carcinoma temprano de la vesícula. Los hallazgos sugieren que estas proteínas se encuentran no sólo en el carcinoma temprano sino también en el epitelio atípico de la vesícula (16,59).



## **ESTADIFICACIÓN**

Los diferentes sistemas de estadificación utilizados han sido fuente de confusión en la valoración de los resultados de la cirugía. El uso del sistema de estadificación tumor-ganglio-metástasis (TNM) para el CVB, desarrollado por el Comité de la Unión Americana en Cáncer (AJCC), (60) es el sistema más ampliamente recomendado. Este se basa en el grado de profundidad de invasión tumoral y correlaciona bien con el pronóstico.

Cualquier decisión terapéutica en el CVB puede basarse en esta estadificación, fundamentado en el conocimiento del compromiso de las diferentes capas de la pared de la VB (mucosa, muscular, subserosa y serosa), infiltración del hígado y/o de otros órganos vecinos, y diseminación a ganglios linfáticos y distal. El sistema de estadificación fue corregido para reconocer que los tumores localmente avanzados son potencialmente resecables y curables, y enfatizar el mal pronóstico de ganglios positivos (61).

## ESTADIFICACIÓN TNM

### Tumor (T)

- TX El tumor primario no puede ser valorado
- T0 No hay evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor que invade la lámina propia o la capa muscular
- T1a Tumor que invade la lámina propia
- T1b Tumor que invade la muscular
- T2 Tumor que invade la serosa, pero sin perforarla
- T3 Tumor que perfora la serosa y/o invade directamente el hígado y/o un órgano adyacente como estómago, duodeno, colon, páncreas o conductos biliares extrahepáticos
- T4 Tumor que invade la vena porta, arteria hepática, o invade múltiples órganos extrahepáticos

### Ganglios Linfáticos Regionales (N)

- NX No se puede valorar ganglios linfáticos regionales
- N0 Sin metastasis a ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales (cístico, pericoledocianos, hiliares, peripancreáticos, periduodenales, periportales, celiacos y/o mesentéricos superiores)

### Metástasis a distancia (M)

- MX No se pueden valorar metástasis
- M0 Sin metástasis
- M1 Metástasis a distancia

### Estadios

- Estadio 0 Tis N0 M0
- Estadio IA T1 N0 M0
- Estadio IB T2 N0 M0
- Estadio IIA T3 N0 M0
- Estadio IIB T1 N1 M0  
T2 N1 M0  
T3 N1 M0
- Estadio III T4, cualquier N, M0
- Estadio IV Cualquier T, cualquier N, M1

### Grado Histológico (G)

- GX No se puede valorar grado histológico
- G1 Bien diferenciado
- G2 Moderadamente diferenciado
- G3 Poco diferenciado
- G4 Indiferenciado

## TRATAMIENTO

La resección quirúrgica es la única terapia potencialmente curativa para el CVB (Tabla 1). Hay 4 grupos de pacientes objeto de discusión: 1) Pacientes con hallazgo incidental de pólipos vesiculares en estudios de imagen; 2) Pacientes con hallazgo de CVB al momento de una colecistectomía (abierta o laparoscópica) por enfermedad litiásica vesicular, o en el análisis subsecuente de la VB posterior a la Colecistectomía; 3) Pacientes con CVB que fueron sospechosos o diagnosticados en pacientes sintomáticos después de la investigación clínica o de imagen; 4) Pacientes con CVB avanzado. Las opciones terapéuticas en pacientes con CVB se muestran en la tabla 1.

Solo una tercera parte de los pacientes son candidatos quirúrgicos potenciales, por el estadio avanzado al momento de la presentación (39). Las contraindicaciones para resección quirúrgica incluyen invasión vascular o involucro de vasos mayores (T4), ascitis, invasión hepática difusa, metástasis a distancia, y mal estado funcional. A pesar de estas sombrías cifras, la única esperanza de cura es la resección quirúrgica (39).

1. Colecistectomía simple. Solo en casos Tis/T1a y en T1b con márgenes quirúrgicos negativos.
2. Colecistectomía radical o ampliada: resección de la VB, + por lo menos 2cm del lecho vesicular + disección de los ganglios linfáticos del ligamento hepatoduodenal, detrás de la segunda porción del duodeno, cabeza del páncreas, y el tronco celiaco.
3. Colecistectomía radical + Resección Hepática (segmentaria o lobar)
4. Colecistectomía radical + disección de ganglios linfáticos extendida (paraaórticos).
5. Colecistectomía radical + Resección del conducto biliar o Pancreatoduodenectomía.
6. Cualquiera de los procedimientos mencionados + Resección de los sitios de los puertos en pacientes quienes son sometidos inicialmente a colecistectomía laparoscópica.

## **Pólipos vesiculares como hallazgo incidental en estudios de imagen**

Los pólipos que se desarrollan en pacientes mayores de 50 años, asociados con litos o sintomáticos tienen mayor riesgo de ser malignos o de desarrollar posteriormente tumores malignos (1,12,62). El tratamiento de elección en estos pacientes es la colecistectomía laparoscópica. Sin embargo cuando la sospecha de malignidad es alta son necesarias la exploración abierta, cortes por congelación y la preparación para una resección amplia.

Pacientes con menos de 3 pólipos, independientemente del tamaño, pueden ser considerados para colecistectomía laparoscópica, si el riesgo de morbilidad de la resección es mínimo, mientras que pacientes con más de 3 pólipos es probable que tengan pseudotumor y pueden ser observados con seguridad sin cirugía a menos que desarrollen síntomas de cólico vesicular. Para pólipos de bajo riesgo, se recomienda seguimiento cada 6 meses con US, el cual puede dejar de realizarse después de 2 años si los pólipos permanecen sin cambios (1).

## **CVB como hallazgo incidental al momento de colecistectomía laparoscópica o abierta o durante el estudio histopatológico de la VB posterior a una colecistectomía**

El CVB es descubierto durante una colecistectomía en cerca del 1-2% de las veces. Un enfoque sistemático en cada colecistectomía puede aumentar la prevalencia de un diagnóstico temprano (39). La presencia de CVB debe sospecharse si la colecistectomía es difícil. Todas las vesículas extraídas por enfermedad litiásica siempre deben abrirse y ser examinadas cuidadosamente por cualquier lesión sospechosa antes de cerrar el abdomen. Las muestras de tejidos sospechosos de cáncer pueden ser inmediatamente enviadas a estudio de cortes por congelación a fin de establecer un diagnóstico y determinar la profundidad de la invasión del tumor. Si se confirma CVB debe realizarse colecistectomía radical (10).

Si se descubre el CVB al momento de un procedimiento laparoscópico, la cirugía debe convertirse a un procedimiento abierto y deben resecarse los sitios de los puertos para prevenir la potencial recurrencia en el puerto (39,63). La expectativa de supervivencia a 5 años utilizando este procedimiento en carcinoma en estadio I se aproxima al 100% (39,64,65). La recurrencia en el sitio de los puertos laparoscópicos es una complicación del CVB incidental diagnosticado posterior a la colecistectomía laparoscópica, y ocurre en 17% de los pacientes (66,67). La perforación de la VB durante la colecistectomía laparoscópica y la extracción sin bolsa de plástico se asocia a riesgo elevado de recurrencia en el puerto y carcinomatosis peritoneal (66,68). Sin embargo, las precauciones y procedimientos correctos no previenen completamente la recurrencia en los puertos, y esto confirma que la laparoscopia se asocia con riesgo específico para el desarrollo de metástasis en la pared abdominal (66,67)

Los mecanismos para el desarrollo de metástasis en los puertos laparoscópicos son desconocidos, pero la implantación de células tumorales dentro de las lesiones quirúrgicas es la teoría más aceptada (69,70). Las células pueden ser implantadas como un aerosol dentro de los puertos por el neumoperitoneo, particularmente cuando hay fuga de gas a través de la herida del trocar o cuando se expele, lo que ha sido llamado el “efecto chimenea” (69,71).

Si se encuentra CVB en el estudio histológico posterior a una colecistectomía, el manejo depende de la profundidad de la invasión del tumor en la pared de la VB (T), y de márgenes quirúrgicos libres de tumor; por lo tanto estos 2 son los factores pronósticos más importantes; la presencia de metástasis a ganglios linfáticos y la invasión perineural también son relevantes.

Los pacientes con CVB confinado a la lámina propia (T1a) tienen un pronóstico excelente y pueden quedar libres de enfermedad con la colecistectomía simple (1,72,73). Si el tumor invade la muscular propia pero no la perfora (T1b), puede ser adecuada una colecistectomía simple, especialmente si los márgenes quirúrgicos son libres de tumor, si no hay evidencia de diseminación a ganglios linfáticos, y si no hubo ruptura de la VB al momento de la cirugía (1,68,72,73,74). Sin embargo esto es motivo de discusión, porque la

posibilidad de metástasis a ganglios linfáticos en tumores T1b es de 16% (vs 2.5% en tumores T1a) (1,75) y de infiltración linfática, venosa y perineural es arriba de 50% (1,76).

Por esta razón algunos investigadores recomiendan colecistectomía ampliada para ofrecer una mayor supervivencia a largo plazo (1,76,77,79). Wakai y cols (73) encontraron que la supervivencia a 10 años en pacientes con tumores T1b, después de colecistectomía simple fue de 87%, recomendando que puede realizarse como procedimiento estándar. Sin embargo, Chan y cols (78) sugirieron que estos pacientes pueden someterse a reintervención si el conducto cístico tiene márgenes positivos, realizándose entonces resección del muñón cístico o del conducto biliar común y reconstrucción biliar.

Si el tumor invade la serosa (T2), es necesario realizar colecistectomía radical. Las razones de realizar este procedimiento son que posterior a colecistectomía simple se han reportado márgenes positivos hasta en 24% para este subgrupo de pacientes (79), mientras que la incidencia de invasión linfática, venosa y perineural es muy elevada (1,77,80). La Colecistectomía radical (Figura 16) incluye resección de los segmentos hepáticos IVb y V por lo menos 3cm de profundidad del lecho vesicular, junto con linfadenectomía (Figura 17), la cual incluye ganglios del conducto cístico, vena porta, ligamento hepatoduodenal, hilio hepático (primer nivel, N1), y ganglios alrededor de la cabeza pancreática, duodeno, y tronco celiaco (segundo nivel, N2), y la escisión del conducto biliar extrahepático con reconstrucción biliar (1,77).

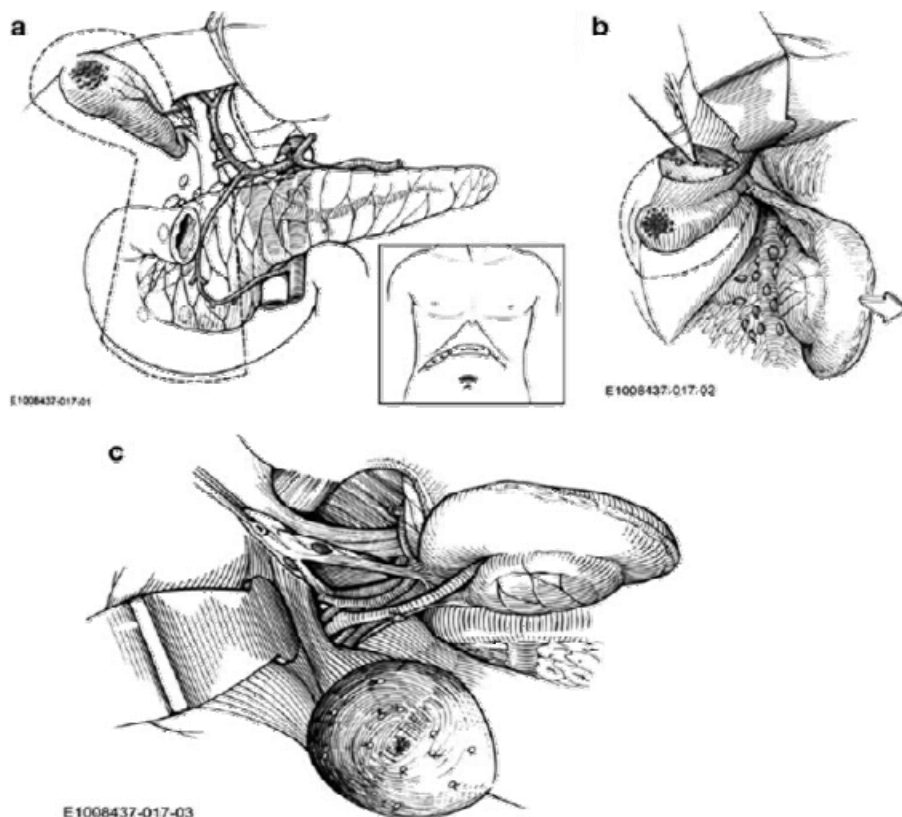


Figura 16. Colecistectomía radical

Si el cirujano no es experto en este procedimiento, el paciente debe ser referido a otra institución, porque es la única oportunidad de resección curativa (39).

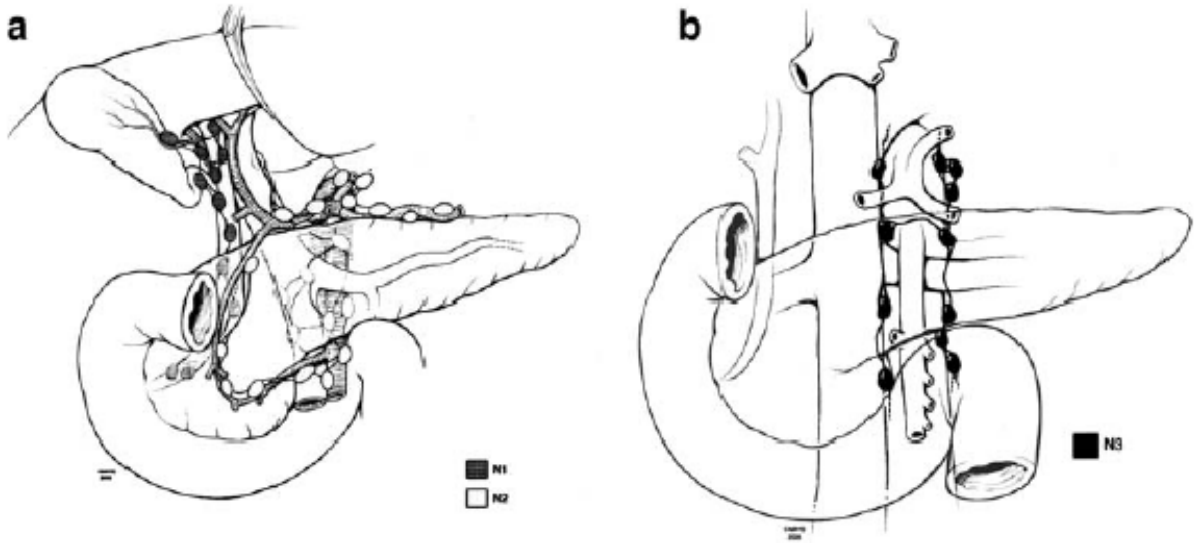
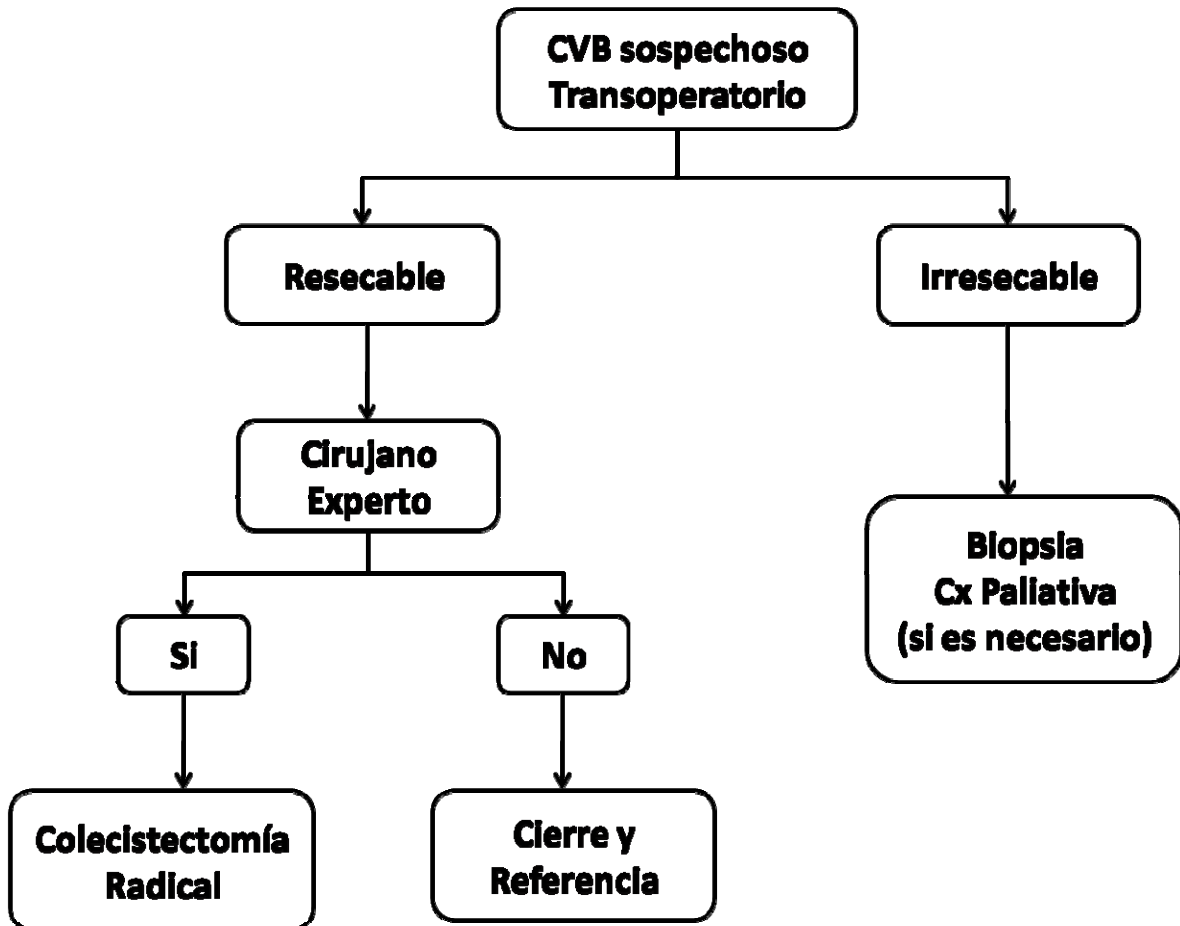


Figura 17. Niveles Ganglionares

Sin embargo muchos autores sugieren que la cirugía radical no está indicada para CVB con afectación ganglionar N2, debiendo realizarse muestreo de los ganglios antes de iniciar con la resección radical (81).

**ALGORITMO 1. DIAGNÓSTICO TRANSOPERATORIO DE CVB**





## OBJETIVOS

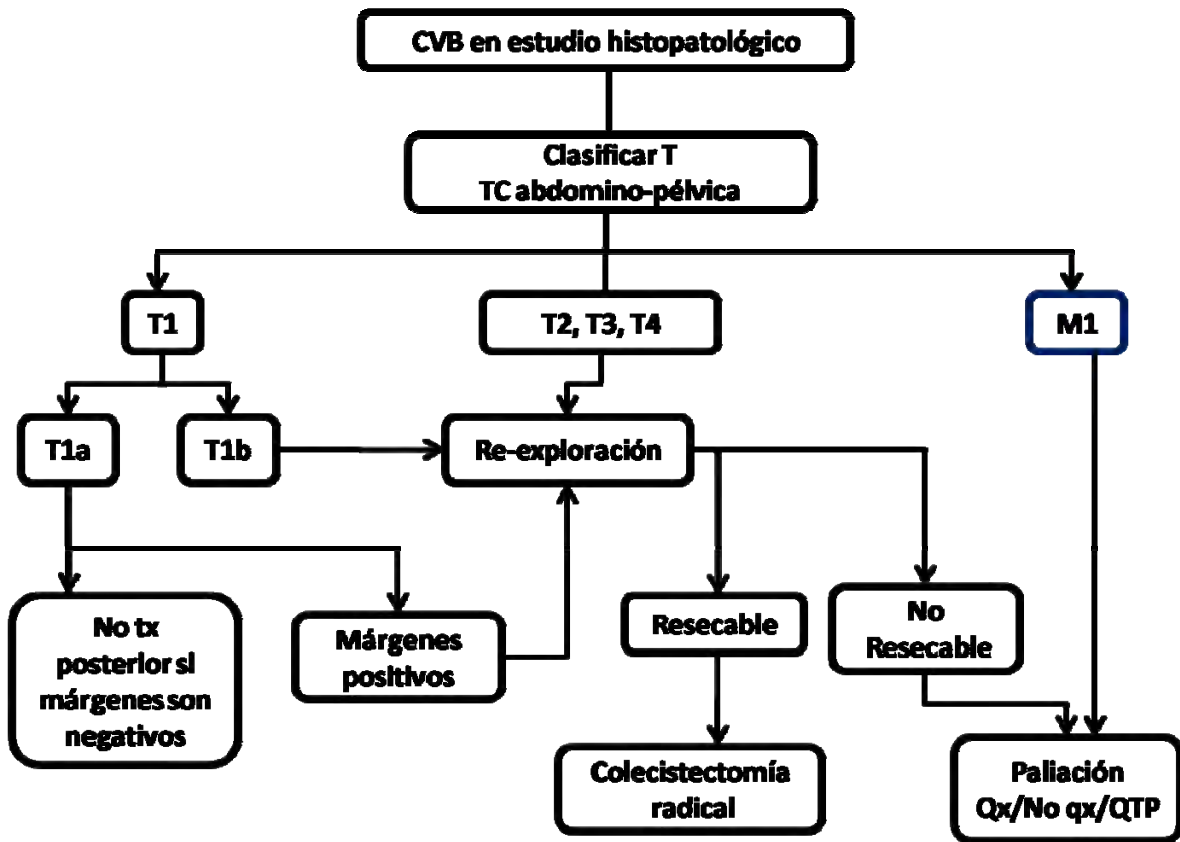
### Generales:

Determinar la frecuencia de carcinoma de vesícula biliar en pacientes colecistectomizados, en el periodo comprendido de 01-01-2003 al 31-12-2008 en el Hospital General de México, sin sospecha preoperatoria de neoplasia maligna.

### Específicos:

- A) Determinar género y edad de presentación más frecuente del carcinoma de vesícula biliar en el Hospital General de México en el periodo previamente referido.
- B) Detectar que hallazgos de ultrasonido son más frecuentes en pacientes en quienes no se sospecha carcinoma de vesícula biliar.
- C) Determinar tipo histopatológico más frecuente en los pacientes diagnosticados con CVB en el estudio histopatológico.
- D) Determinar tipo de cirugía realizada en estos pacientes, así como tipo de abordaje.
- E) Determinar talla y peso de cada paciente para calcular índice de masa corporal y correlacionar obesidad como factor de riesgo de CVB.

## ALGORITMO 2. CVB EN ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO



## **CVB sospechoso o confirmado previo a la cirugía**

Muchos pacientes con Dx preoperatorio de CVB tienen enfermedad locoregional avanzada (4,82). El tratamiento quirúrgico de CVB T3 y T4 es un reto. La supervivencia en estos pacientes es generalmente muy pobre comparada con aquellos en estadios tempranos, así que el uso de cirugía radical es motivo de gran debate. La supervivencia a 5 años para tumores T3 y T4 ha sido reportada de 15-63% y 7-25% respectivamente (4,82,83,84). Donohue y cols reportaron una supervivencia a 5 años de 29% en pacientes con invasión tumoral transmural (T3, T4) y afectación ganglionar. Por el contrario ninguno de los pacientes en quienes se realizó colecistectomía simple para tumores T3 y T4 tuvo supervivencia a los 5 años (4).

La escisión radical requiere resección hepática que incluya por lo menos los segmentos IVb y V, pero una resección central extensa de los segmentos IV, V y VIII o en algunos casos puede ser necesaria una trisegmentectomía, dependiendo de la extensión al hígado (52). Sin embargo la cirugía no debe realizarse solo con el propósito de detumorizar; sino que debe realizarse solo si es posible la resección completa.

Las metástasis a ganglios linfáticos paraaórticos esta presente en 19-25% de pacientes con enfermedad local avanzada (4,85). La linfadenectomía paraaórtica no proporciona ventajas en la supervivencia en pacientes sometidos a colecistectomía radical (4,86).

La hepatectomía ampliada puede mejorar la supervivencia a largo plazo en pacientes seleccionados con CVB, asegurando márgenes negativos, por lo cual muchos investigadores han descrito que es un factor predictivo positivo en términos de supervivencia a largo plazo (87,88,89,90). Ya que la colecistectomía radical es con frecuencia asociada con margen mínimo, por lo que la resección hepática extendida puede ser necesaria para tener márgenes negativos, particularmente en grandes tumores localizados en el infundíbulo o en la bolsa de Hartmann, o aquellos que se extienden al triángulo de Calot. Este punto es especialmente importante para pacientes que se presentan para resección quirúrgica definitiva posterior a una colecistectomía simple previa por colecistitis aguda; quienes se sometieron previamente a colecistectomía abierta; quienes tienen márgenes positivos en el conducto cístico luego de colecistectomía simple, quienes tienen enfermedad ganglionar positiva; y/o quienes presentan ictericia preoperatoria secundaria a obstrucción biliar. En estos pacientes, el triángulo de Calot con frecuencia está obliterado por el tumor o cicatrización, haciendo difícil distinguir entre tejido inflamatorio benigno y cáncer. Siendo especialmente útil en estos pacientes la resección hepática extendida como un método seguro para obtener margen quirúrgico negativo, por permanecer fuera del plano de la cirugía previa (87).

Sin embargo este tratamiento quirúrgico es aún controversial, considerando el balance entre el riesgo y el efecto en la supervivencia, por lo que no ha sido adoptado por la mayoría de los cirujanos. La presencia de múltiples metástasis en el hígado es contraindicación para la colecistectomía radical o la hepatectomía extendida, ya que es una manifestación de enfermedad diseminada (1).

### **Enfermedad Avanzada (Estadio IV)**

Cuando hay evidencia clínica o radiológica de enfermedad avanzada, no está justificada la realización de laparotomía para toma de biopsia, ya que la BAAF puede dar un diagnóstico positivo en la mayoría de los casos (1). La supervivencia a largo plazo es pobre en pacientes con CVB en estadio avanzado, quienes no son candidatos a resección quirúrgica. El objetivo de la paliación es aliviar el dolor, la ictericia, o colangitis, así como la obstrucción gástrica e intestinal. Si al momento de realizar exploración quirúrgica, en el paciente con CVB se encuentra enfermedad irresecable, puede realizarse un procedimiento paliativo. La frecuencia de obstrucción excede el 60%, la obstrucción gástrica ocurre en aproximadamente 50% de los pacientes (39).

Los procedimientos paliativos comúnmente realizados para la ictericia incluyen hepatoyeyuno anastomosis, anastomosis bilioentérica de Longmire, mientras que para la obstrucción gástrica se prefiere gastroyeyuno anastomosis (1,91). Las opciones no quirúrgicas que pueden utilizarse son la endoprótesis biliar percutánea o endoscópica, que pueden utilizarse en pacientes con estado funcional pobre, expectativa de vida limitada o con comorbilidades importantes (39,92). El stent metálico está asociado con baja incidencia de complicaciones, y es costo-efectivo, aunque inicialmente sea más caro (1,91).

## **TERAPIA ADYUVANTE**

El uso de Quimioterapia (QT) o Radioterapia (RT) adyuvante no cambia el pronóstico sombrío de los pacientes con CVB, pero puede mejorar la supervivencia. Chao y cols (1,93) reportaron que no había beneficio en la supervivencia entre 2 grupos de pacientes que recibieron y que no recibieron QT y/o RT adyuvante.

### **Radioterapia**

La elevada incidencia de diseminación locoregional y recurrencia del CVB, hace a la RT intraoperatorio y postoperatoria, como una opción terapéutica racional y atractiva. Sin embargo, los reportes de RT en CVB son decepcionantes, los resultados son contradictorios y la mayoría de las series tiene un número pequeño de pacientes (4,94). La RT externa como tratamiento adyuvante ha mostrado algún beneficio en la supervivencia. Todoroki y cols (4,95) han usado RT intraoperatoria para CVB estadio IV, después de resección completa del tumor. La supervivencia a 3 años fue 10% para pacientes que fueron tratados con resección quirúrgica y RT comparada con un grupo similar de pacientes que se sometieron únicamente a resección quirúrgica (4). Se ha reportado una supervivencia favorable en pacientes con resección quirúrgica completa, seguida de RT externa adyuvante y QT con Fluorouracilo (4,96).

Estos resultados son alentadores y el papel de la RT como adyuvante a la cirugía se debe seguir estudiando antes de ser recomendado como terapia estándar para el carcinoma de vesícula biliar. La RT externa puede utilizarse en el manejo paliativo de CVB avanzado. Sin embargo el control tumoral rara vez se logra con la RT sola, debido a la relativa radioresistencia del tumor. La braquiterapia intraluminal usando Ir-192 ha sido utilizada por vía percutánea transhepática para la paliación de ictericia obstructiva debida a obstrucción del conducto biliar (39).

### **Quimioterapia**

El fluorouracilo (5-FU) es el fármaco más ampliamente utilizado solo o en combinación como el FAM (FU, Adriamicina y Mitomicina C). La infusión arterial hepática de mitomicina c más FU también ha sido utilizada en el CVB. La QT adyuvante con FU y mitomicina c en estadio I, II y III no proporciona mayor supervivencia libre de enfermedad. La Gemcitabina parece ser prometedora para el tratamiento de CVB avanzado (4).

## PRONÓSTICO

El pronóstico depende del estadio del tumor, pero generalmente el pronóstico es extremadamente pobre, porque es altamente maligno. El estadio al momento de la presentación es el factor pronóstico más importante. Otros factores predictivos de pobre pronóstico son grado de diferenciación alto, tumor bajo en mucopolisacáridos, y una concentración sérica aumentada de DHL (4).

La supervivencia a 5 años para todos los estadios del CVB es cerca del 5% (1,39,42). El CVB incidental muestra mejor pronóstico (mínimo), porque pueden detectarse en etapas tempranas, sin signos clínicos severos. La media de supervivencia para carcinomas sospechosos es de 9.2 meses, y para carcinomas incidentales es de 26.5 meses (1,97). Los datos de la literatura médica internacional para pacientes con tumores T1 muestran supervivencia entre 60% y casi 100% después de una colecistectomía simple y ampliada (1,98). La supervivencia de pacientes con tumores T2 varía dependiendo de si hay ganglios linfáticos positivos o no, si hubo reintervención quirúrgica (procedimiento radical secundario), y si los pacientes tuvieron margen negativo o si la invasión a la subserosa fue menos de 2mm de profundidad. Pacientes con T2N0M0 quienes no fueron sometidos a una segunda cirugía radical tienen una supervivencia entre 10% y 22%, mientras que después de resección radical, la tasa de supervivencia es entre 60% y 80% (1,87,89).

La supervivencia para pacientes con tumores T3 es de 15% (1,99), mientras que los resultados para pacientes con estadio T4 sigue siendo decepcionante. Lai y cols (100) reportaron que en su serie todos los pacientes murieron en corto tiempo, con excepción de un paciente que sobrevivió por 16 meses. El estadio T3 y T4 con frecuencia se refieren a enfermedad sistémica, porque puede ocurrir derrame de líquido biliar durante una cirugía de VB, empeorando el riesgo de diseminación de la enfermedad; ambos estadios tienen un pronóstico fatal.

## JUSTIFICACIÓN

El Carcinoma de vesícula biliar es considerado como una enfermedad altamente letal cuando se detecta en estadios avanzados. El cáncer de vesícula biliar (CVB) es la neoplasia maligna más común del tracto biliar y la 5ª causa de malignidad del tracto gastrointestinal en el mundo (4). Varios factores han sido implicados en el desarrollo de esta patología, los cuales incluyen litiasis vesicular, sexo femenino, multíparas, obesidad, edad avanzada, anomalías de la unión pancreático-biliar, vesícula en porcelana y pólipos sésiles mayores de 10m (1,4,8,12). El tabaquismo incrementa el riesgo de desarrollar CVB hasta 5 veces, posiblemente debido a la mayor exposición a varios agentes cancerígenos excretados a través de la bilis (4).

El CVB usualmente es diagnosticado de forma incidental, bien sea posterior a la realización de Colectomía por enfermedad litiásica vesicular por abordaje abierto o laparoscópico o bien en estadios avanzados por patología de la vía biliar en general (4,39). El diagnóstico se sospecha en la minoría de los casos durante la colectomía indicada por litiasis o colecistitis y en la mayoría de los casos se establece posterior al exámen histopatológico de la vesícula biliar (2). Un hecho importante es que alrededor del 35% de los cánceres vesiculares diagnosticados en piezas de colectomías son tumores no detectables macroscópicamente y su diferenciación con las distintas formas de expresión de las colecistitis crónicas es de gran dificultad.

La falta de signos y síntomas específicos en una etapa temprana y en un estadio resecable, retrasa el diagnóstico del carcinoma de vesícula biliar. Las manifestaciones clínicas son usualmente idénticas a las que ocurren en colecistitis y colelitiasis y se presentan de forma insidiosa conforme avanza la enfermedad (1,4,39). Ya que la incidencia de litiasis vesicular en pacientes con CVB va desde un 60% a un 98% y el tratamiento de pacientes sintomáticos con dicha patología es la colectomía, es importante establecer criterios de manejo ante la incidencia de CVB durante la realización de Colectomías (101).

La importancia del presente estudio consiste en que el cirujano general cuente con las herramientas necesarias para la toma de decisiones ante la presencia de CVB, ya que es él y no el cirujano oncólogo el que se enfrenta ante la situación de un CVB sin sospecha previa cuando realiza un procedimiento como lo es la colectomía por una patología no maligna de la vesícula biliar.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Conocer la frecuencia del carcinoma de vesícula biliar en pacientes programados para colecistectomía abierta o laparoscópica, sin sospecha de cáncer en el preoperatorio.

Las lesiones malignas de la vesícula biliar que son detectadas de forma incidental en piezas de colecistectomías son llamadas incidentalomas de la vesícula biliar. Con la introducción y la aceptación tan elevada que ha tenido la cirugía laparoscópica, las vesículas biliares son ahora reseçadas más frecuentemente que en el pasado y la frecuencia de diagnóstico de CVB insospechado preoperatoriamente ha incrementado consecuentemente.

El diagnóstico de CVB sobre el 80% de los casos es incidental. La respuesta inflamatoria frecuentemente obscurece la presencia de cáncer, haciendo muy difícil el diagnóstico transoperatorio. No siempre es posible decidir en el transoperatorio cuando una lesión es benigna o maligna únicamente por inspección o palpación, pero es importante decidir cuando una lesión puede ser altamente sospechosa.

El CVB es diagnosticado por estudio histopatológico en 1.5% de los especímenes de colecistectomías. El pronóstico de los pacientes es quienes es diagnosticado preoperatoriamente es muy pobre. En el 15-30% de los casos no hay evidencia de malignidad antes o durante la cirugía y la patología es diagnosticada postoperatoriamente en el estudio microscópico.

El hallazgo incidental de CVB por arriba de la capa muscular y la realización de reintervención para complementación de colecistectomía extendida ofrece la única posibilidad de cura. La resección de la pieza quirúrgica y su estudio transoperatorio, en casos de sospecha de malignidad puede prevenir una reintervención quirúrgica en algunos casos.

Los pacientes quienes sobreviven a CVB más de 5 años posterior al diagnóstico, son aquellos en quienes el carcinoma fue inicialmente diagnosticado al examen microscópico de la pieza quirúrgica reseçada por enfermedad benigna de la vesícula biliar. Por lo tanto es importante establecer una detección temprana y en un estadio temprano para una intervención quirúrgica curativa.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **A. Diseño del estudio**

Estudio clínico, retrospectivo, descriptivo y observacional

### **B. Población en estudio**

Todos los pacientes posoperados de colecistectomía abierta o laparoscópica con Dx Litiasis vesicular en el Hospital General de México en el periodo comprendido del 01 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2008. Se obtuvieron los expedientes de aquellos pacientes con reporte de patología de Carcinoma de vesícula biliar.

### **C. Criterios de Inclusión**

Pacientes ingresados en el periodo referido en el Hospital General de México con expediente clínico completo, postoperados de colecistectomía y reporte histopatológico de Carcinoma de Vesícula biliar.

### **D. Criterios de Exclusión**

Pacientes que no tengan diagnóstico de Litiasis vesicular, pacientes con diagnóstico de litiasis vesicular ingresados en el periodo referido en el Hospital General de México que no cuenten con expediente completo para análisis, pacientes con reporte histopatológico de patología benigna de vesícula biliar.

### **E. Metodología.**

Se obtuvo el número de cirugías realizadas en el período comprendido en bioestadística de la institución, incluyendo las colecistectomías.

Posteriormente se realizó una revisión en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México, O.D., seleccionando los expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de Carcinoma de vesícula biliar en el periodo comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2008.

Se revisaron los expedientes correspondientes en el archivo clínico y se obtuvieron datos como nombre, edad, género, número de expediente, diagnóstico, tipo de cirugía, de los casos a analizar.

Los datos se escribieron en hoja de recolección de datos y posteriormente analizados e inscritos en los resultados.

Los datos obtenidos se compararon con los descritos en experiencia previa de la bibliografía mundial actual.

#### F. Variables analizadas

Se analizaron variables como edad, sexo, índice de masa corporal, antecedente de litiasis vesicular, antecedente de ictericia, dolor, hallazgos ultrasonográficos y tipo de cirugía y abordaje.

#### G. Estadística

Se realizó mediante análisis de las variables de forma descriptiva en promedios y porcentajes.

## RESULTADOS

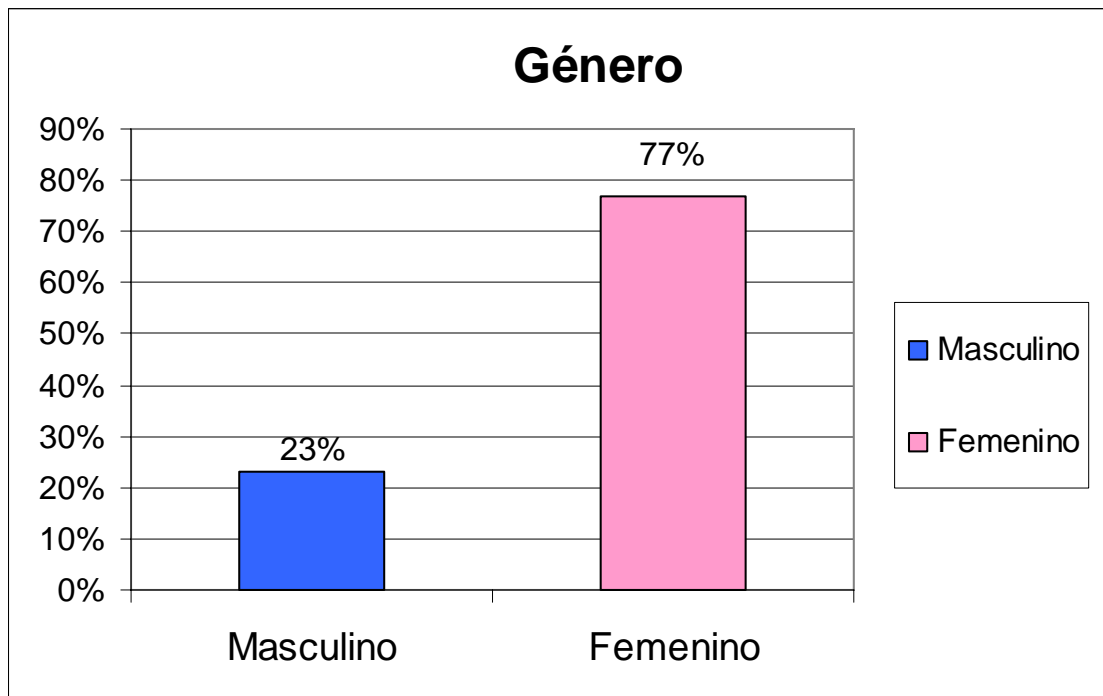
Se recabaron los datos de género, edad, IMC, hallazgos de ultrasonido, reporte histopatológico, estadio, tipo de cirugía, procedimiento quirúrgico y abordaje, de los expedientes analizados. Se aplicó estadística básica en el programa de Excel y se obtuvo que de un total de 6200 colecistectomías realizadas en el hospital General de México en el periodo comprendido del 01 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2008, se encontraron 30 reportes de histopatología con Dx Carcinoma de vesícula biliar, lo cual correspondió al 0.035%.

Se solicitaron al archivo clínico los expedientes correspondientes, siendo de utilidad únicamente 22 de ellos. De estos 17(77%) correspondieron al sexo femenino y 5(23%) al sexo masculino (Gráfica 1). El rango de edad más frecuentemente asociado a Ca de vesícula es de 61-70 años (se encontraron 10 pacientes, que corresponde al 45%) Gráfica 2. Se observó sobrepeso (IMC 24-29.9) en 12(55%) y obesidad (IMC 30-39.9%) en 3(14%) de los pacientes (Gráfica 3). En 10(45%) se encontró como hallazgo de ultrasonido la presencia de litiasis únicamente, un paciente (5%) tuvo además de litiasis la presencia de pólipos, otro paciente (5%) tuvo litiasis y pérdida de continuidad de la pared vesicular con el hígado, 8 pacientes (36%) mostraron litiasis más engrosamiento de la pared vesicular, y en 2 de ellos (9%) el ultrasonido fue no específico (Gráfica 4).

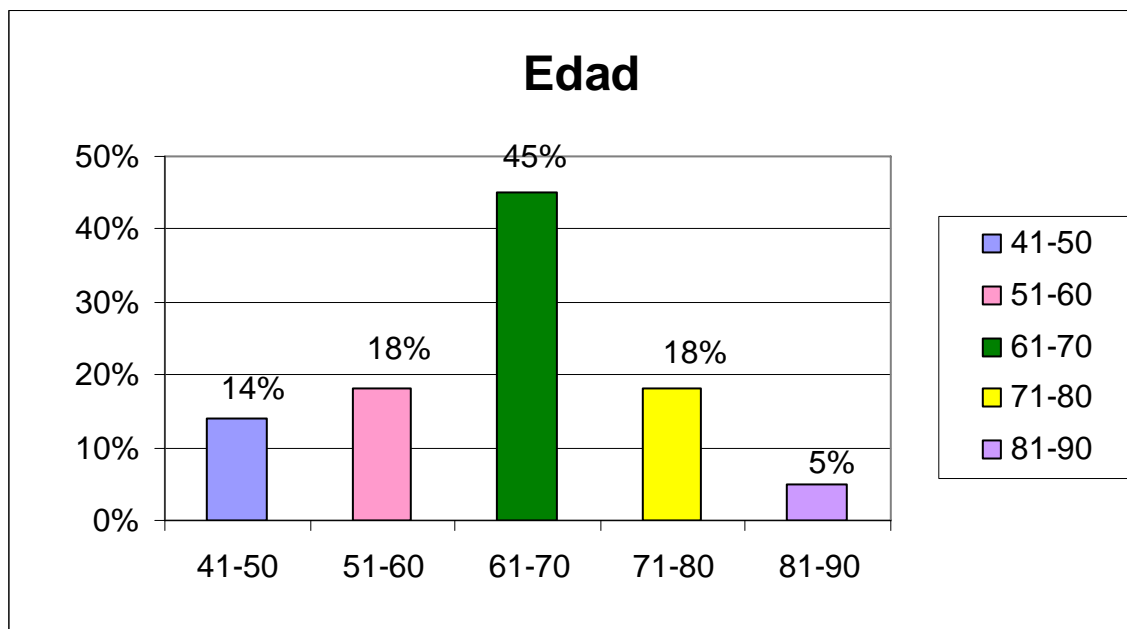
Se encontró como tipo histológico más frecuente el adenocarcinoma en 20(91%) de los 22 pacientes (Gráfica 5); reportándose en estadio T1a a 3 pacientes (14%), T1b a 8 pacientes (36%), T2 a 4 pacientes (18%), T3 a 4 pacientes (18%), y T4 a 3 pacientes (14%) Gráfica 6; ninguno de ellos recibió seguimiento ni tratamiento adyuvante. Se realizó colecistectomía parcial en 4 pacientes (18%), colecistectomía simple en 17 pacientes (77%), y colecistectomía con resección hepática en 1 paciente (5%) (Gráfica 7). De los que se sometieron a colecistectomía parcial, 2(50%) correspondieron a estadio T1b, 1 paciente (25%) a estadio T2 y 1 paciente (25%) a estadio T4 (Gráfica 8); de los que se sometieron a colecistectomía simple correspondieron a estadio T1a, 3 pacientes(18%), 6 pacientes(35%) fueron T1b, 3 pacientes(18%) fueron T2, 4 pacientes (24%) fueron T3 y 1 paciente (6%) fue T4 (Gráfica 9); el paciente sometido a colecistectomía con resección del lecho vesicular correspondió a estadio T4. En ninguno de los pacientes se encontró carcinoma in situ (Tis) y no fue posible complementar la clasificación TNM ya que no contamos con los datos de invasión ganglionar, ni metastásis.

De los 22 pacientes, 16(73%) fueron sometidos a colecistectomía electiva y 6(27%) a colecistectomía de urgencia (Gráfica 10). De estos el Dx fue Colecistitis crónica litiásica (73%) para los pacientes a quienes se realizó cirugía electiva y colecistitis crónica agudizada (27%) en quienes se realizó cirugía de urgencia (Gráfica 11); 15(68%) fueron cirugías por abordaje abierto y 7(32%) por abordaje laparoscópico (Gráfica 12).

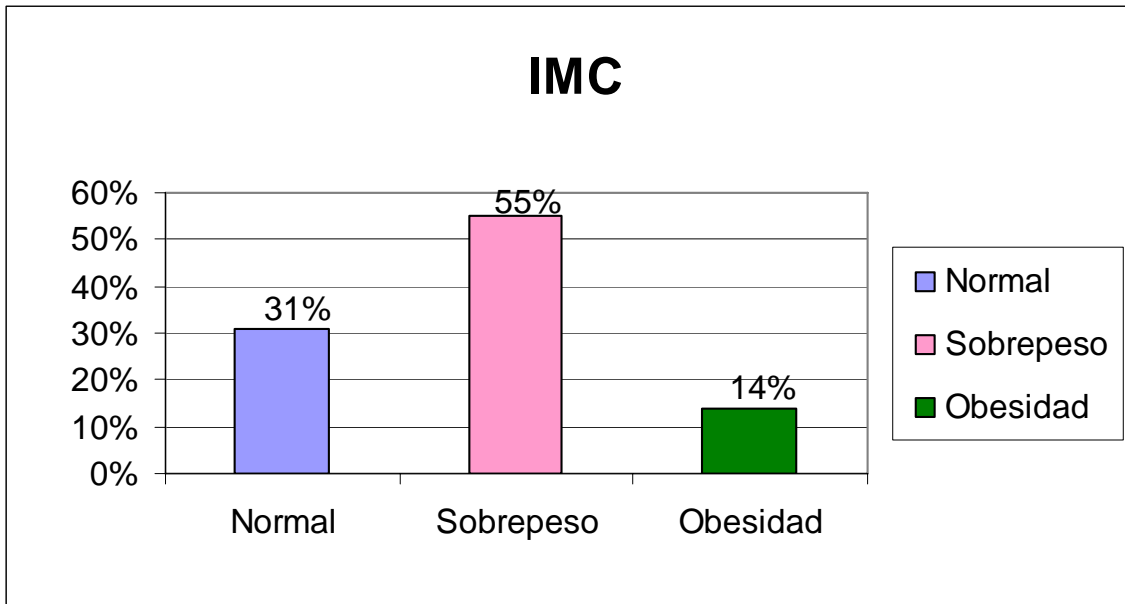
## GRÁFICAS



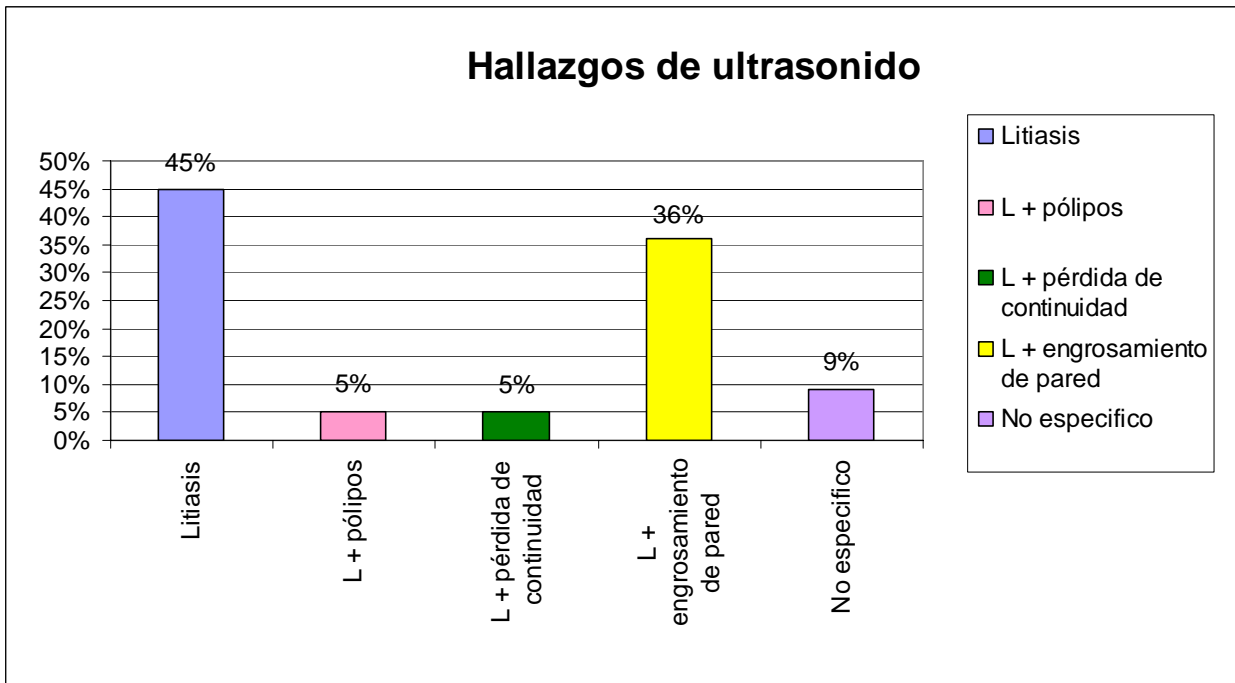
Gráfica 1



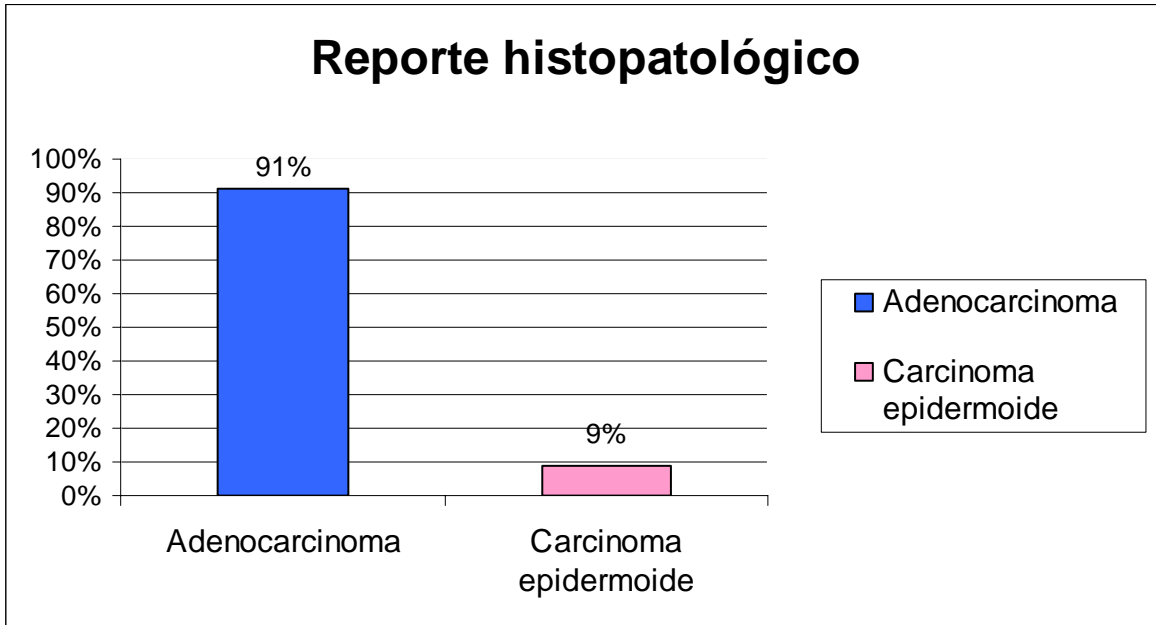
Gráfica 2



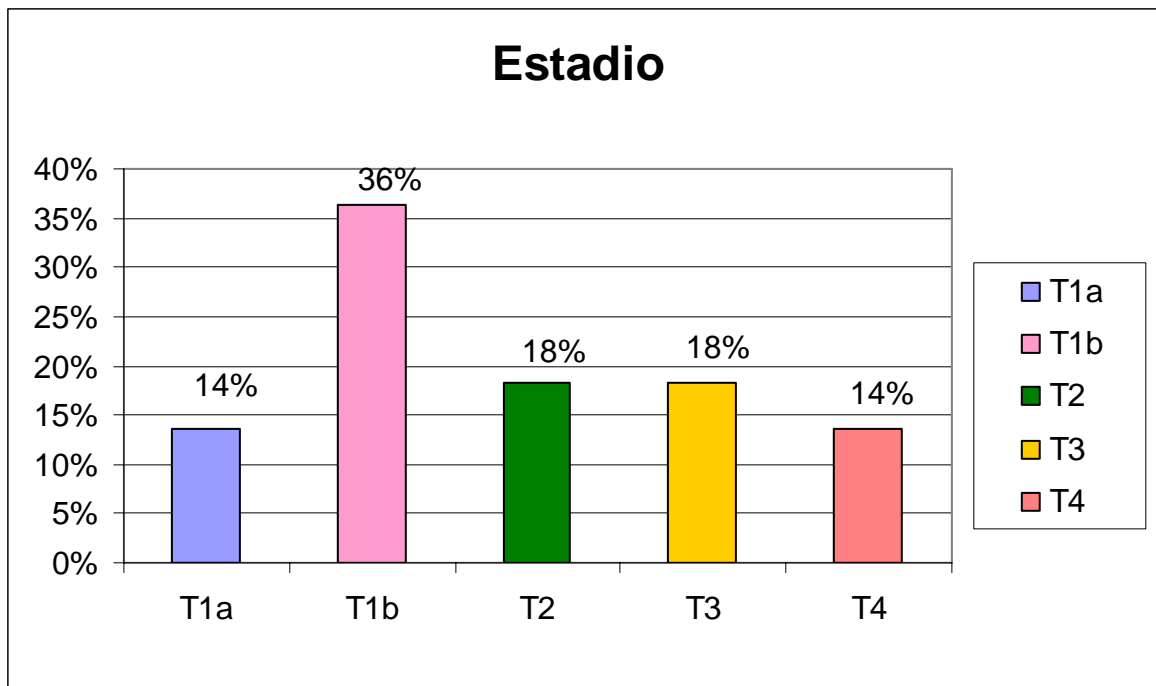
Gráfica 3



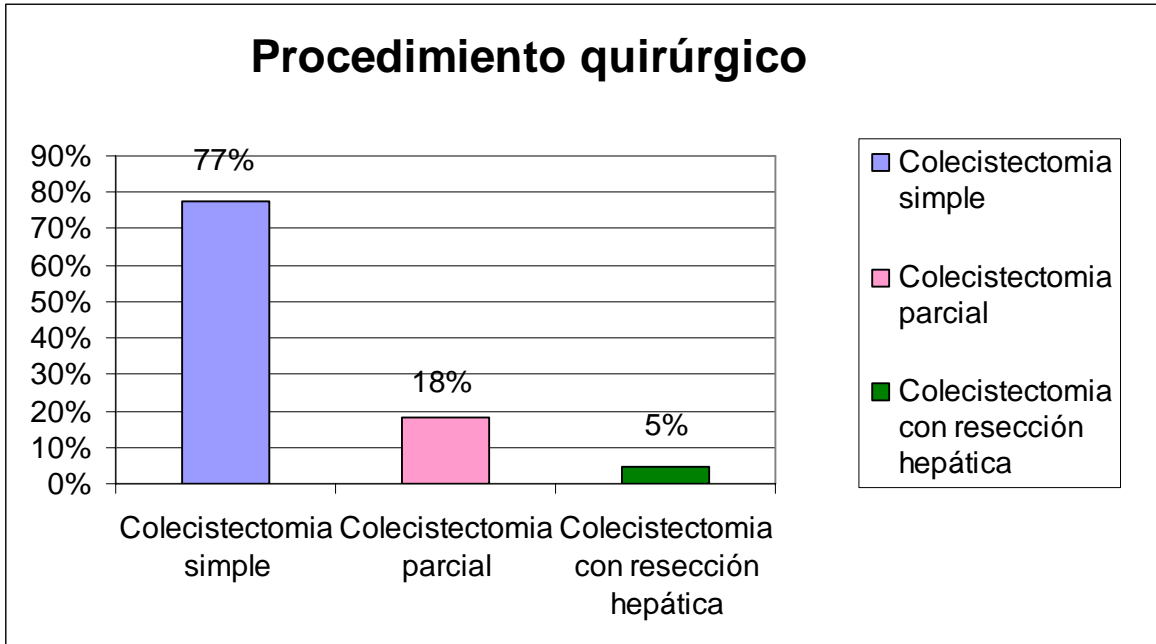
Gráfica 4



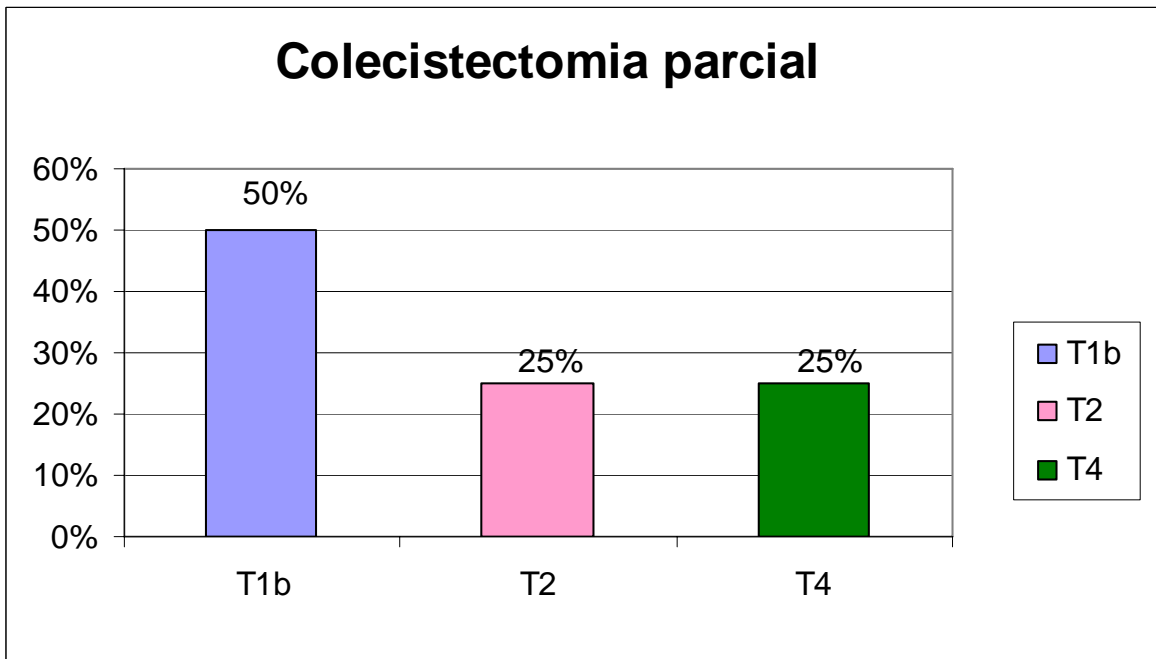
Gráfica 5



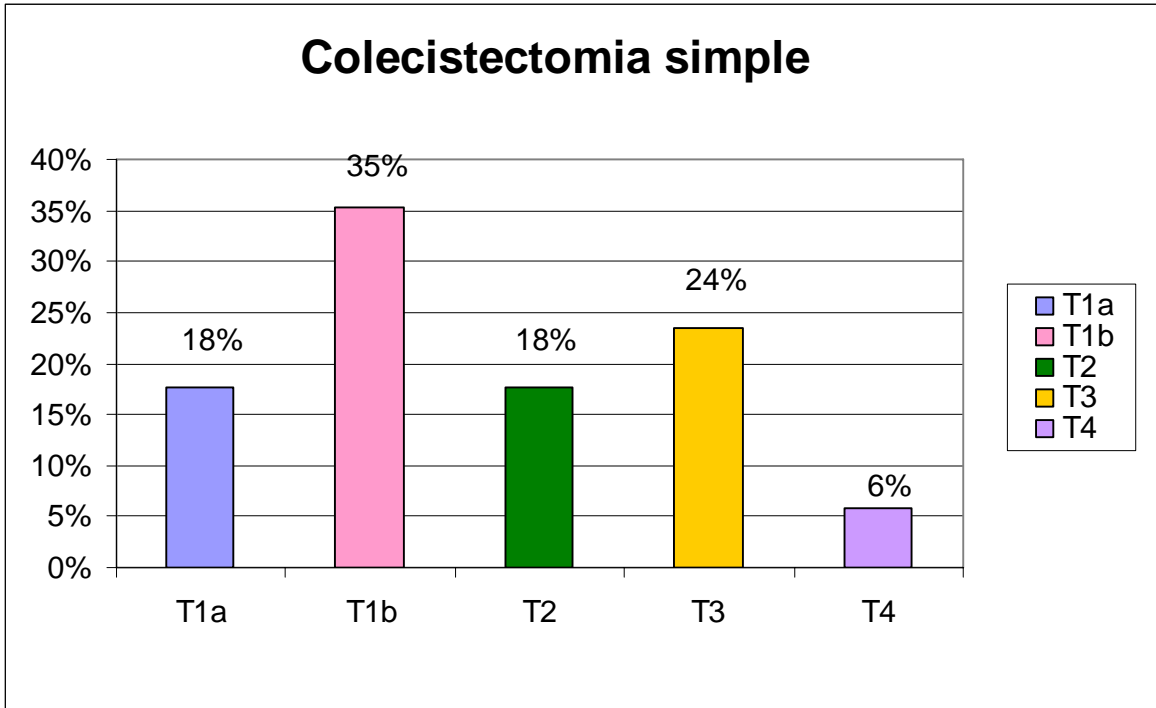
Gráfica 6



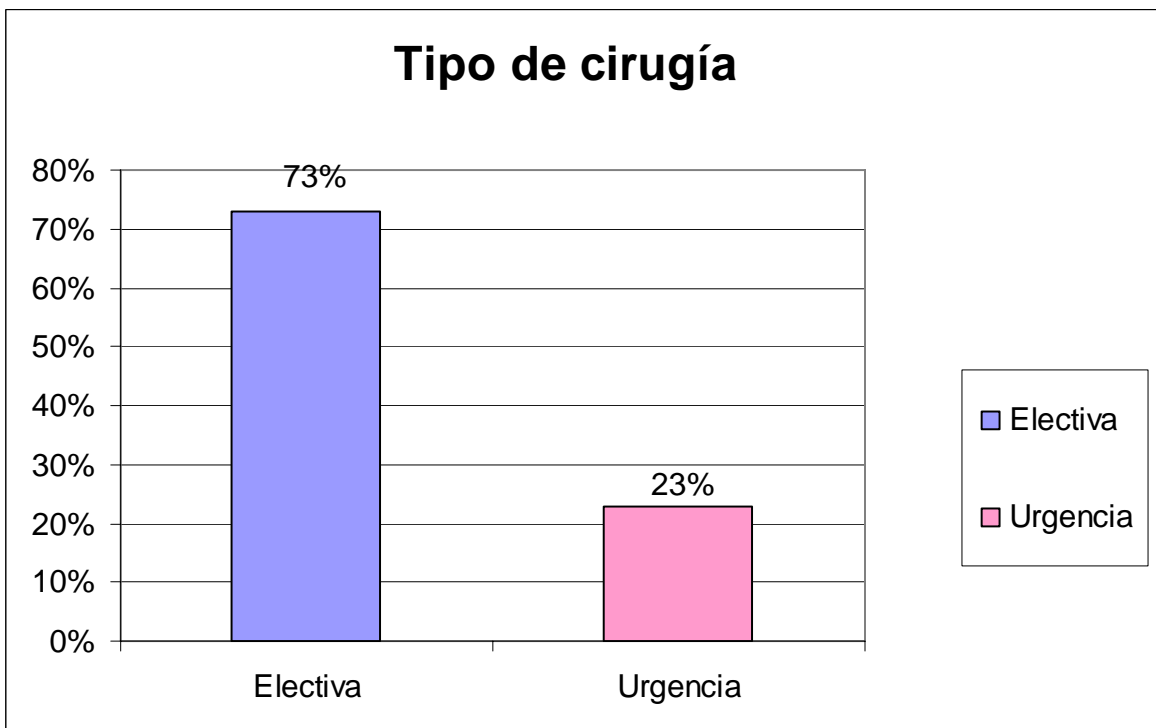
Gráfica 7



Gráfica 8

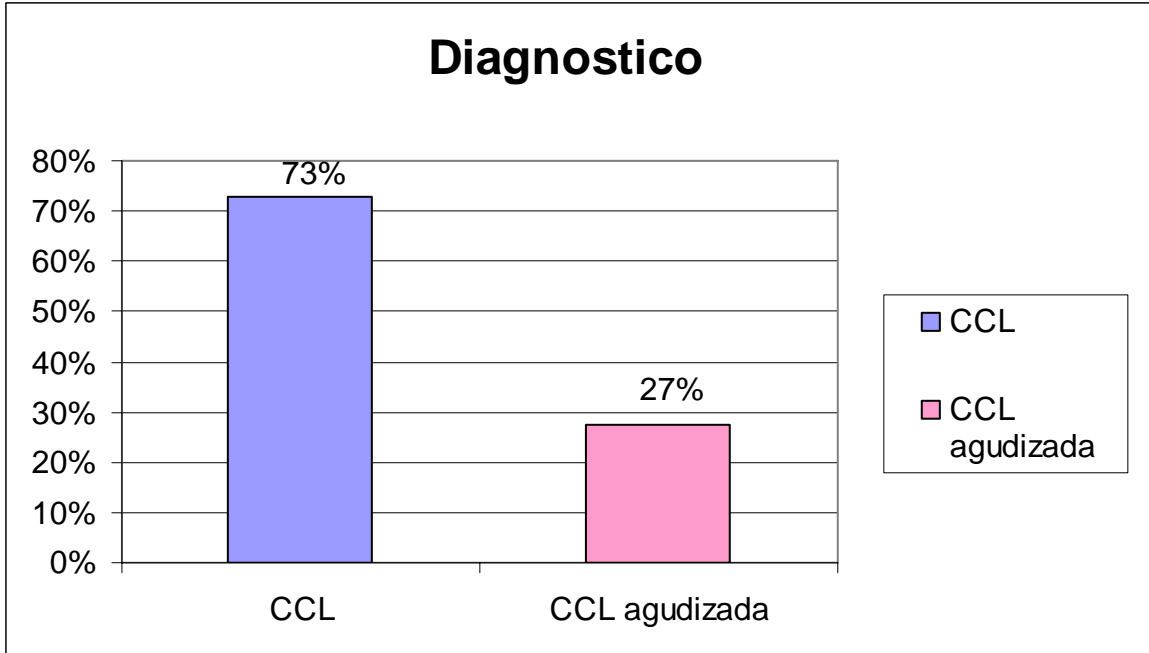


Gráfica 9

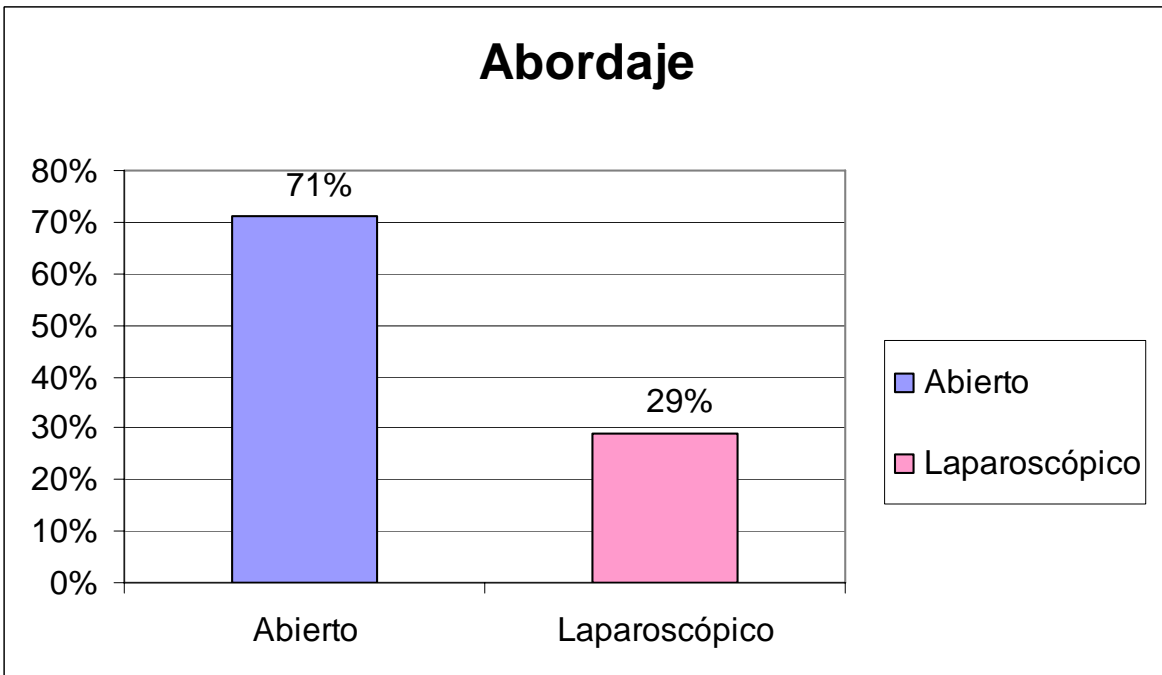


Gráfica 10





Gráfica 11



Gráfica 12

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se reporta una frecuencia de CVB correspondiente a un 0.035%, en la literatura a nivel mundial se reporta que son diagnosticados con CVB al momento de la exploración quirúrgica del 1-2% de los pacientes quienes son operados por colelitiasis (4). En nuestro estudio se presentó el CVB más frecuentemente en el sexo femenino. De la Parra y colaboradores (103) encontraron que demográficamente la colelitiasis es más frecuente en el sexo femenino, así mismo que el CVB se presenta más frecuentemente en la mujer con una relación 1.7:1 de acuerdo sus resultados.

Nosotros encontramos una mayor incidencia en personas mayores de 60 años. Kiran y cols demostraron una reducción gradual en la incidencia de CVB entre 1993 y 2002 con un cambio en el porcentaje anual en el número de casos de 2.2%. Esta disminución en la incidencia se observó predominantemente en personas mayores de 50 años, con incremento en pacientes menores de 50 años. Los autores atribuyen esta tendencia al aumento en la realización de colecistectomías en los 1980s, particularmente en personas jóvenes, lo cual resultó en aumento en la detección incidental de lesiones malignas en estadios tempranos y edad temprana (78). Siendo en nuestro estudio relevante la presencia de sobrepeso y obesidad hasta en un 69%, a diferencia de otros autores que únicamente relacionan la obesidad de forma indirecta ya que es considerada factor de riesgo para el desarrollo de litiasis vesicular y consecuentemente dada la frecuencia con que se relaciona a esta patología con el CVB se vincula como probable factor de riesgo (1). Strom y cols no encontraron asociación entre obesidad y CVB (8).

De la Parra y cols (103) encontraron como factores predisponentes la colelitiasis (en 70 a 90% de los casos), tumores benignos, anomalías de la unión de los conductos pancreatobiliares y edad avanzada entre otros, coincidiendo nuestros resultados con los presentados por ellos únicamente en la presencia de litiasis vesicular por ultrasonido hasta en un 91%, detectando nosotros además otros hallazgos ultrasonográficos sospechosos de CVB como engrosamiento de la pared vesicular (36%), pérdida de la continuidad entre la pared vesicular y el lecho hepático (5%) y la presencia de pólipos en un 5%. Aunque nosotros buscamos de forma dirigida a los pacientes con reporte de patología con Dx CVB cabe hacer mención que pueden encontrarse lesiones benignas como son la litiasis y los diferentes tipos de pólipos que pueden tener un desarrollo maligno posteriormente.

El tipo histopatológico más común reportado en la literatura es el adenocarcinoma de vesícula biliar, el cual predomina hasta en un 80% en series reportadas, en nuestro estudio correspondió al 91%. Encontramos además que el estadio que se presentó con mayor frecuencia fue el T1b (36%), siguiendo en orden decreciente T3 y T4 (cada uno con un 18%) y por último T1a y T4 (con un 14% cada uno)

El CVB ha sido catalogado como agresivo e incurable. Las estrategias de manejo (incluyendo la resección y extensión de acuerdo al estadio del tumor al momento de la presentación) han tenido buenos resultados en el pronóstico en años recientes. Para pacientes en quienes el cáncer es un hallazgo incidental en la revisión histopatológica está indicada la reintervención en todos los estadios, excepto en estadio T1a (limitado a la

mucosa). La colecistectomía laparoscópica (CL) está contraindicada ante la presencia de CVB. Sin embargo no está indicado otro tratamiento en el caso de la detección incidental de cáncer de vesícula biliar después de CL si la enfermedad se limita a la mucosa. Se recomienda la escisión de todos los puertos y del segmento IVb y V, así como linfadenectomía portal completa en estadios más avanzados (31). En nuestro caso la cirugía realizada con mayor frecuencia fue de tipo electivo con mayor incidencia de abordaje abierto que laparoscópico, y realizada en todos los casos por el cirujano general, realizando en la mayoría de los casos (77%) colecistectomía simple, seguida de colecistectomía parcial (18%) y en un caso colecistectomía más resección hepática (5%); cabe destacar que en ninguno de los casos los pacientes recibieron seguimiento, ni tratamiento adyuvante.

Como la colecistectomía radical con frecuencia es asociada con márgenes mínimos en la base del lecho vesicular (por la relativa delgada pared de parénquima interpuesta entre la vesícula biliar y el conducto principal derecho o conductos biliares sectoriales), la resección hepática extendida puede ser necesaria para conseguir márgenes negativos, particularmente para grandes cánceres localizados en el infundíbulo o en la bolsa de Hartmann o los que se extienden al triángulo de Calot. Este punto es especialmente importante para pacientes en quienes (1) se presentan para resección quirúrgica definitiva después de una colecistectomía simple previa por colecistitis aguda, (2) quienes se someten a colecistectomía abierta previa, (3) quienes han mostrado ganglios positivos, y/o (5) quienes se presentan con ictericia preoperatoria por obstrucción biliar. En estos pacientes el triángulo de Calot está frecuentemente obliterado por tumor o cicatrización, haciendo difícil distinguir entre cáncer y tejido inflamatorio benigno (87).

Shimizu y colaboradores(101) en su estudio demostraron que los pacientes con CVB estadio T1a diagnosticados durante o después de CL podrían disfrutar de supervivencia a largo plazo independientemente de la adición de resección hepática o linfadenectomía. Estos hallazgos sugieren que en pacientes con CVB Tis o T1a, no es necesario cirugía adicional y el seguimiento es suficiente. En nuestro caso no fue posible documentar la supervivencia ya que no existió seguimiento de los pacientes.

La hepatectomía extendida puede proporcionar supervivencia a largo plazo en pacientes oncológicos seleccionados con CVB garantizando margen de resección negativo, lo cual han mostrado muchos investigadores como un factor predictivo positivo de supervivencia a largo plazo.(87, 88, 89, 90)

La supervivencia a 5 años del CVB en series occidentales está en rangos entre 5% y 12%. 2,3. Recientemente la supervivencia a 5 años se ha incrementado a 36%, esto ha sido reportado en pacientes sometidos a resección “radical” en centros Japoneses, los cuales sugieren que con un tratamiento quirúrgico óptimo la recurrencia locoregional puede ser reducida (88).

## CONCLUSIONES

De las observaciones anteriores podemos concluir que la frecuencia del Ca de Vesícula biliar en colecistectomía es bajo, sin embargo la importancia de detectarlo transoperatoriamente radica en la relevancia de realizar un tratamiento quirúrgico adecuado en la misma intervención quirúrgica, sin la necesidad de reintervenir al paciente posteriormente.

El diagnóstico de Cáncer de vesícula biliar es difícil de realizar en etapas tempranas, ya que no presenta síntomas diferentes a los que se encuentran en patologías benignas de la vesícula biliar, es por ello que se hace énfasis en la importancia de realizar estudio histopatológico a todos los pacientes en quienes se realiza Colecistectomía por alguna patología benigna. Debemos tomar en cuenta los factores de riesgo implicados en el desarrollo de CVB, que tienen como factor común la inflamación continua y crónica de la pared de la vesícula biliar, como son la obesidad, aunque de forma indirecta se identifica como factor de riesgo ya que incrementa el riesgo de litiasis vesicular, siendo un factor menor; otros factores de riesgo como la presencia de litiasis vesicular, género femenino, edad mayor de 60 años; todo esto con la finalidad de realizar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, resultando esencial para mejorar la supervivencia a largo plazo de pacientes en quienes se detecte dicha patología.

El estudio inicial ante una patología a nivel de vesícula biliar es el ultrasonido, el cual nos puede aportar información que nos haga sospechar en un CVB. El carcinoma temprano puede identificarse como una masa polipoide fija, dentro de la luz de la vesícula biliar, o únicamente mostrando engrosamiento de la pared. Si el tumor está más avanzado el ultrasonido mostrará pérdida de la continuidad entre la pared vesicular y el hígado; sin embargo estos hallazgos no son diagnósticos de CVB ya que pueden presentarse en inflamación crónica secundario a patología benigna; por lo tanto será necesario realizar un estudio tomográfico simple y contrastado para confirmar o descartar el diagnóstico. El objetivo principal de la TC es identificar el grado de crecimiento del tumor y la infiltración directa a tejidos adyacentes, vasos o ganglios, así como metástasis a distancia.

Como en nuestro estudio solo se realizó el diagnóstico de CVB de forma incidental, por el reporte histopatológico de la pieza, no fue posible completar la clasificación TNM para estadificar al paciente.

Ante un paciente con ictericia obstructiva en el que se sospecha CVB y se planea realizar tratamiento quirúrgico curativo o paliativo, deberá realizarse una CPRE o Colangiografía percutánea, ya que pueden mostrar crecimiento del tumor dentro de los conductos intrahepáticos. No se recomienda el uso de cepillado de la vía biliar o citología de líquido biliar en conductos biliares obstruidos ya que muestra bajo porcentaje diagnóstico.

El único tratamiento potencialmente curativo para el CVB es la resección quirúrgica. Por esta razón es importante que durante el procedimiento quirúrgico, si existe la sospecha por hallazgos macroscópicos de cáncer de vesícula biliar o la duda por

presencia de tejido inflamatorio o fibroso perivesicular, solicitar estudio histopatológico transoperatorio para que de ser necesario se complemente adecuadamente el procedimiento quirúrgico, realizando colecistectomías ampliadas, sin embargo es esperado que la colecistectomía simple sea adecuada para la resección de enfermedad microscópica en muchos pacientes, siendo innecesaria la reintervención quirúrgica en CVB estadio T1a, no así en el resto de los estadios.

Por lo tanto cuando encontramos como hallazgo transoperatorio carcinoma in situ deberemos realizar únicamente colecistectomía simple. En caso contrario de reporte histopatológico de cáncer en estadios más avanzados como T2 y T3 se recomienda realizar colecistectomía ampliada, bien sea realizar resección del segmento 4b/5, hepatectomía derecha o hepatectomía derecha extendida, basando la decisión de la elección del procedimiento en la localización anatómica del tumor. Lesiones localizadas predominantemente en el fondo pueden ser tratadas con resección del segmento 4b/5. Aquellos localizados en la bolsa de Hartmann, el cuello de la vesícula, o que se extienden dentro del triangulo de Calot (por ejemplo aquellos cercanos al hilio hepático y la confluencia biliar) requieren una resección hepática que asegure márgenes negativos. Estos requieren resección de la vía biliar extrahepática y extrapancreática. Todas las lesiones T4 deberán ser tratadas con hepatectomía extendida, ya que se ha observado una baja respuesta a la terapia adyuvante. Cuando el reporte histopatológico de CVB es posterior a la cirugía, el manejo se lleva a cabo de la misma forma dependiendo del estadio por lo que el paciente debe ser reintervenido quirúrgicamente.

De llevar a cabo estas medidas terapéuticas se ofrece al paciente con diagnóstico de CVB en estadios avanzados una mayor supervivencia a largo plazo ante esta neoplasia altamente letal cuando no es tratada adecuadamente y en estadios avanzados.

## PERSPECTIVAS

En pacientes con factores de riesgo (engrosamiento de pared vesicular, edad mayor de 60 años, colelitiasis de larga evolución), debe sospecharse la presencia de cáncer de vesícula biliar y por lo tanto deberá considerarse la realización de estudios adicionales al ultrasonido de Hígado y vías biliares, como Tomografía computada o marcadores tumorales, en la evaluación preoperatoria inicial (104).

Debido a que solo una pequeña fracción de pacientes con litiasis vesicular desarrollan CVB es importante identificar que factores son los que inducen progresión de colelitiasis a carcinoma. Esto puede llevar a la identificación y tratamiento temprano de individuos con litiasis vesicular susceptibles en poblaciones de alto riesgo.

No es factible realizar prevención primaria en CVB, sin embargo la prevención secundaria, orientada al tratamiento de litiasis sintomática principalmente en áreas endémicas donde existe alta prevalencia de litiasis vesicular. (9)

Se recomienda además que cuando una lesión polipoide de la vesícula biliar es sésil, tiene diámetro mayor de 10mm, y/o presenta crecimiento rápido, es altamente sugestivo de desarrollar carcinoma, deberá realizarse Colectomía con estudio histopatológico transoperatorio de la pieza (8).

Ya que el tratamiento de elección ante pacientes con litiasis vesicular es la Colectomía laparoscópica, se recomienda que cuando se realice la pieza quirúrgica sea extraída en una bolsa, además deberá realizarse estudio histopatológico transoperatorio en caso de sospecha de malignidad. Está indicado la conversión a cirugía abierta en caso de comprobarse malignidad (104).

En caso de pacientes con CVB Tis o T1 es suficiente la realización de colectomía laparoscópica. En pacientes con tumores T2 y T3 deberá realizarse resección de lecho hepático y linfadenectomía. En pacientes con estadios avanzados y metástasis es suficiente la realización de biopsia para confirmar diagnóstico, ya que la resección radical no mejora la supervivencia a largo plazo. Si previo a la cirugía existe la sospecha de cáncer en un estadio mayor a T1, está indicado un procedimiento abierto y no laparoscópico. (104)

Posterior a la realización de colectomía abierta o laparoscópica, electiva o de urgencia realizada por diagnóstico de patología benigna de vesícula biliar sin sospecha de carcinoma deberá recabarse el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, para que confirmarse la presencia de neoplasia se realice el tratamiento adecuado consistente en la reintervención quirúrgica dependiendo del estadio, así como el seguimiento del paciente a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gourgiotis S., Kocher M., Solaini L., Yarollahi A., Tsiambas E., Salemis N.; Gallbladder cancer; *The American Journal of Surgery* (2008) 196, 252–264.
2. Goetze T, Paolucci V. Does laparoscopy worsen the prognosis of incidental gallbladder cancer? *Surg Endosc* 2006;20:286–93.
3. Cucinotta E., Lorenzini C., Melita G., Iapichino G, Currò G.; Incidental Gallbladder Carcinoma: does the surgical approach influence the outcome?; *Anz J. Surg.* 2005; 75: 795–798.
4. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the Gallbladder. *Lancet Oncol.* 2003; 2 : 167–76.
5. Dutta U., Nagi B., Garg P, Sinha S., Singh K., Tandon K.; Patients with gallstones develop gallbladder cancer at an earlier age; *European Journal of Cancer Prevention* 2005, 14:381–385.
6. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR (1998). The National Cancer Database report on carcinoma of the gallbladder. 1989–1995. *Cancer* 83: 2618–2628.
7. Fraumeni JF Jr (1975). Cancers of the pancreas and biliary tract: epidemiological considerations. *Cancer Res* 35: 3437–3446.
8. Strom BL, Nelson WL, Henson DE, et al. (1985). Carcinoma of the gallbladder. In: Cohen S, Soloway RD (editors): *Gallstones*. New York: Churchill Livingstone; pp. 275–278.
9. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Munoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:349–64.
10. Adsay N., Neoplastic Precursors of the Gallbladder and extrahepatic Biliary System; *Gastroenterol Clin N Am* 36 (2007) 889–900.
11. Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 2007;20:701–9.
12. Lee K., Wong J., Man Li J., San Lai P.; Polypoid lesions of the gallbladder; *The American Journal of Surgery* 188 (2004) 186–190.
13. Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. *Arch Pathol* 1970;90:423–32.

14. Perrone N., Pereña M.; Poliposis vesicular múltiple; Rev Arg De Ultrasonido 2008; Vol 7 N° 3: 195-196.
15. Diehl AK. Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. J Natl Cancer Int 1980;65:1209 –14.
16. Fatechi M., Leiva S., Roa L., Smith G.; Cáncer de Vía Biliar; Revista de Posgrado de I 12 a VIa Cátedra de Medicina. N° 186 – Octubre 2008.
17. Masaru M, Tadahiro T, Shuichi M, Kazuhiro T. Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors. Journal Hepatobiliary Pancreat Surgery. Japan, 2008: 15: 15-24.
18. Towfigh S, McFadden DW, Cortina GR, et al. Porcelain gallbladder is not associated with gallbladder carcinoma. Am Surg. 2001;67:7-10.
19. Khan Z, Neugut A, Ahsan H, et al. Risk factors for biliary tract cancers. Am J Gastroenterol 1999;94:149 –52.
20. Strom B, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case control study. Cancer 1995;76:1747–56.
21. Prasad T, Kumar A, Sikora SS, et al. Mirizzi syndrome and gallbladder cancer. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006;13:323– 6.
22. Kumar S, Kumar S, Kumar S. Infection as a risk factor for gallbladder cancer. J Surg Oncol 2006;93:633–9.
23. Goldberg MS, Theriault G. Retrospective cohort study of workers of a synthetic textiles plant in Quebec: II. Colorectal cancer mortality and incidence. Am J Ind Med 1994;25:909–22.
24. Bartlett DL. Gallbladder cancer. Semin Surg Oncol 2000;19:145–55.
25. Roa I, Araya JC, Villaseca M, et al. Gallbladder cancer in a high risk area: morphological features and spread patterns. Hepatogastroenterology 1999;46:1540–6.
26. Albores-Saavedra J, Alcantra-Vazquez A, Cruz-Ortiz H, et al. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. Cancer 1980;45:919 –27.
27. Hansel D., Maitra A., Argani P.; Pathology of the gallbladder: a concise review; Current Diagnostic Pathology (2004) 10, 304–317.



28. Vardaman C, Albores-Saavedra J. Clear cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Am J Surg Pathol* 1995;19:91–9.
29. Maitra A, Tascilar M, Hruban RH, et al. Small cell carcinoma of the gallbladder. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular pathology study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:595–601.
30. Fahim RB, McDonald JR, Richards JC, et al. Carcinoma of the gallbladder: a study of its models of spread. *Ann Surg* 1962;156: 114–24.
31. Misra NC, Guleria S. Management of cancer gallbladder found as a surprise on a resected gallbladder specimen. *J Surg Oncol* 2006;93: 690–8.
32. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynaecol Obstet* 1978; 146: 929–42.
33. Misra NC, Misra S, Chaturvedi A. Epidemiology, etiology and new perspective in carcinoma gallbladder. *Indian J Surg* 1998; 60: 167–75.
34. Franquet T, Montes M, Ruiz de Azua Y, et al. Primary gallbladder carcinoma: imaging findings in 50 patients with pathologic correlation. *Gastrointest Radiol* 1991;16:143– 8.
35. Soiva M, Aro K, Pamilo M, et al. Ultrasonography in carcinoma of the gallbladder. *Acta Radiol* 1987;28:711– 4.
36. Gore R., Yaghmai V., Newmark G., Berlin J., Miller F.; Imaging benign and malignant disease of the gallbladder; *Radiol Clin N Am* 40 (2002) 1307– 1323
37. Pandey M, Sood BP, Shukla RC, et al. Carcinoma of the gallbladder: role of sonography in diagnosis and staging. *J Clin Ultrasound* 2000; 28:227–32.
38. Kumar A, Aggarwal S. Carcinoma of the gallbladder: CT findings in 50 cases. *Abdom Imaging* 1994;19:304–8.
39. Reid K.; Ramos A.; Donohue J.; Diagnosis and Surgical Management of Gallbladder Cancer: A Review; *J Gastrointest Surg* (2007) 11:671–681
40. Onoyama H, Yamamoto M, Takada M, et al. Diagnostic imaging of early gallbladder cancers: retrospective study of 53 cases. *World J Surg* 1999;23: 708–12.
41. Levy AD, Murakata LA, Rohrmawn CA. Gallbladder carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2001;21:295– 314.

42. Yun EJ, Cho SG, Park S, Park SW, Kim WH, Kim HJ, et al. Gallbladder cancer and chronic cholecystitis: differentiation with two-phase spiral CT. *Abdominal Imaging* 2004;29(1):102–108.
43. Yoshimitsu K, Honda H, Shinozaki K, et al. Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation according to the NM system in patients who underwent surgical resection. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:423– 8.
44. Kalra N, Suri S, Gupta R, et al. MDCT in the staging of gallbladder carcinoma. *AJR* 2006;186:758–62.
45. Kim JH, Kim TK, Eun HW, Kim BS, Lee MG, Kim PN, et al. Preoperative evaluation of GBC: efficacy of combined use of MR imaging, MR cholangiography, and contrast-enhanced dual-phase three-dimensional MR angiography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2002;16(6):676–684.
46. Oberoi R, Jena A, Kumar R, Pandey P, Pandey K. MRI in preoperative evaluation of GBC. *Asian Oceanian Journal of Radiology* 2004; 9(2–3):57–63.
47. Rodriguez-Fernandez A, Gomez-Rio M, Medina-Benitez A, et al. Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;93:650–64.
48. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, et al., Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004;8:90–97.
49. Kim YJ, Yun M, Lee WJ, et al., Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1467–1472.
50. Koh T, Taniguchi H, Yamaguchi A, et al. Differential diagnosis of gallbladder cancer using positron emission tomography with fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *J Surg Oncol* 2003; 84:74–81.
51. Chander S, Lee P, Zingas AP, et al. PET imaging of gallbladder carcinoma. *Clin Nucl Med* 2005;30:804 –5.
52. Kaushik SP. Current perspectives in gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:848 –54.
53. Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma: analysis of 100 patients. *Ann Surg* 2002;235:392–9.
54. Tilleman EH, de Castro SM, Busch OR, et al. Diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasound for staging of patients with malignant proximal bile duct obstruction. *J Gastrointest Surg* 2002;6:426 –30.

55. Storm BL, Maislin G, West SL, et al. Serum CEA and CA 19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Int J Cancer* 1990;45:821–4.
56. Chaube A, Tewari M, Singh U, et al. CA 125: a potential tumour marker for gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;93:665–9.
57. Akosa AB, Barker F, Desa L, et al. Cytologic diagnosis in the management of gallbladder carcinoma *Acta Cytol* 1995; 39: 494–98.
58. Aretxabala, X; Cáncer de vesícula biliar. Consideraciones luego del consenso. *Rev. Chilena de Cirugía*, 2007, 59: N°6: 472-474.
59. Kazuhiro T, Tadahiro T, Masaru M, Masato N. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *Journal Hepatobiliary Pancreatic Surgery* 2008, 15: 31-40.
60. Sobin LH, Wittekind CH. Digestive system: gallbladder. In: Sobin LH, Wittekind CH, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1993:78–80.
61. Russell SE, Zinner MJ. Tumors of the gallbladder. In: Cameron JL, editor. *Current Surgical Therapy*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2004:439–44.
62. Chattopadhyay D, Lochan R, Balupuri S, et al. Outcome of gallbladder polypoidal lesions detected by transabdominal ultrasound scanning: a nine year experience. *World J Gastroenterol* 2005;11:2171–3.
63. Fong Y, Brennan MF, Turnbull A, Colt DG, Blumgart LH. Gallbladder cancer discovered during laparoscopic surgery. Potential for iatrogenic tumor dissemination. *Archives of Surgery* 1993;128(9):1054–1056.
64. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Early carcinoma of the gallbladder. *European Journal of Surgery* 1992;158:545–548.
65. De Aretxabala XA, Roa IS, Burgos LA, Araya JC, Villaseca MA, Silva JA. Curative resection in potentially resectable tumours of the gallbladder. *European Journal of Surgery* 1997;163:419–426.
66. Giuliani F., Ardito F., Vellone M., Clemente G., Nuzzo G.; Port-sites excision for gallbladder cancer incidentally found after laparoscopic cholecystectomy; *The American Journal of Surgery* 191 (2006) 114–116.
67. Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, et al. Tumor seeding following laparoscopy: international survey. *World J Surg* 1999;23:989 –95.

68. Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical second resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002;26: 867–71.
69. Lundberg O., Kristoffersson A.; Port Site Metastases from Gallbladder Cancer after Laparoscopic Cholecystectomy. Results of a Swedish Survey and Review of Published Reports; *Eur J Surg* 1999; 165: 215–222.
70. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel H, Bonjer HJ. Impact of gas(less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. *Ann Surg* 1996; 224: 694–701.
71. Kazemier G, Bonjer HJ, Berends FJ, Lange JF. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. Letter. *Br J Surg* 1995; 82: 1141–1142.
72. Puhalla H, Wild T, Bareck E, et al. Long-term follow-up of surgically treated gallbladder cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:857–63.
73. Wakai T, Shirai Y, Yokohama N, et al. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001;88:675– 8.
74. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, et al. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991;15: 337–43.
75. Varshney S, Buttirini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:4 –10.
76. Yildirim E, Celen O, Gulben K, et al. The surgical management of incidental gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:45–52.
77. Chan KM, Yeh TS, Yu MC, et al. Gallbladder carcinoma with biliary invasion: clinical analysis of the differences from nonbiliary invasion. *World J Surg* 2005;29:72–5.
78. Coburn N., Cleary S., Tan J., Law C.; Surgery for Gallbladder Cancer: A Population-Based Analysis; *J Am Coll Surg* 2008;207:371–382.
79. Ouchi K, Suzuki M, Tominaga T, et al. Survival after surgery for cancer of the gallbladder. *Br J Surg* 1994;81:1655–7.
80. Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, et al. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg* 2001;192:600–7.

81. Sasaki R, Itabashi H, Fujita T. Significance of extensive surgery including resection of the pancreas head for the treatment of gallbladder cancer—From the retrospective of mode of lymph node involvement and surgical outcome. *World J Surg* 2006;30:36–42.
82. Gall FP, Kockerling F, Scheels J, et al. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present in Germany. *World J Surg* 1991; 15: 328–36.
83. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215: 326–31.
84. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, et al. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996; 224: 639–46.
85. Muratore A, Polastri R, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: current options. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 438–43.
86. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 418–22.
87. Reddy S., Marroquin C., Kuo P., Pappas T., Clary B.; Extended hepatic resection for gallbladder cancer; *The American Journal of Surgery* 194 (2007) 355–361.
88. Dixon E, Vollmer CM, Sahajpal A, et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer. *Ann Surg* 2005;241:385–94.
89. Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, et al. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996;120:816 – 22.
90. Bloechle C, Izbicki JR, Passlick B, et al. Is radical surgery in locally advanced gallbladder carcinoma justified? *Am J Gastroenterology* 1995;990:2195–200.
91. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, et al. One-step palliative treatment for obstructive jaundice caused by unresectable malignancies by percutaneous transhepatic insertion of an expandable metallic stent. *World J Gastroenterol* 2006;12:2423– 6.
92. Finch MD, Butler JA. Palliation for non-pancreatic malignant obstruction of the biliary tract. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1990;170(5):437–440.
93. Chao TC, Jan YY, Chen MF. Primary carcinoma of the gallbladder associated with anomalous pancreatobiliary ductal junction. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:306–8.

94. Houry S, Haccart V, Huguier M, Schlienger M. Gallbladder cancer: role of radiation therapy. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1578–84.
95. Todoroki T, Iwaski Y, Orii K, et al. Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma. *World J Surg* 1991; 15: 357–66.
96. Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 167–75.
97. Wullstein C, Woeste G, Barkhausen S, et al. Do complications related to laparoscopic cholecystectomy influence the prognosis of gallbladder cancer? *Surg Endosc* 2002;16:828–32.
98. Romano F, Franciosi C, Caprotti R, et al. Laparoscopic cholecystectomy and unsuspected gallbladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:225– 8.
99. Chijiwa K, Noshiro H, Nakano K, et al. Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using Western and Japanese classification systems. *World J Surg* 2000;24:1271–7.
100. Lai ECH, Lau WY. Aggressive surgical resection for carcinoma of the gallbladder. *Aust N Z J Surg* 2005;75:441– 4.
101. Shimizu T., Arima Y., Yokomuro S., Yoshida H., Mamada Y., Nomura T., Incidental Gallbladder Cancer Diagnosed during and after Laparoscopic Cholecystectomy; *J Nippon Med Sch* 2006; 73 (3).
102. Wright B., Lee C., Iddings D., Kavanagh M., Bilchik A.; Management of T2 gallbladder cancer: are practice patterns consistent with national recommendations? *The American Journal of Surgery* 194 (2007) 820–826.
103. De La Parra M., Martínez H., Sánchez D., Cabañas A., Ramírez M., González A.; Adenocarcinoma de Vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a colecistectomía; *Cirugía y cirujanos*, marzo-abril, año/vol. 73, número 002.
104. Frauenschuh D., Greim R., Kraas E.; How to proceed in patients with carcinoma detected after laparoscopic cholecystectomy; *Langenbeck's Arch Surg* (2000) 385: 495-500