



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIOONCOLOGÍA

**CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR INCIDENTAL TRATADO
CON RADIOTERAPIA EXTERNA BAJO UN
FRACCIONAMIENTO ALTERADO CON O SIN
QUIMIOTERAPIA, EN PACIENTES NO RE-INTERVENIDOS.
DE ENERO DE 1999 A DICIEMBRE 2011 EXPERIENCIA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MÉXICO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN RADIOONCOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. NELY BERENICE GARCÍA PANTOJA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JESÚS ZAMORA MORENO VARAONA



CIUDAD DE MÉXICO

2017



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR INCIDENTAL TRATADO CON RADIOTERAPIA EXTERNA BAJO UN FRACCIONAMIENTO ALTERADO CON O SIN QUIMIOTERAPIA, EN PACIENTES NO RE-INTERVENIDOS. DE ENERO DE 1999 A DICIEMBRE 2011 EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MÉXICO.

Dr. Jesús Zamora Moreno Varaona
Presidente de Tesis
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirectora de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Nely Berenice García Pantoja
Médico Residente de Quinto Grado de Radio Oncología
Autor
Instituto Nacional de Cancerología

Índice

	No de página
Resumen	4
Summary	5
1 Antecedentes	6
2 Planteamiento del problema	26
3 Hipótesis	28
4 Objetivos	29
5 Justificación	30
6 Material y Métodos	31
6.1 Diseño del estudio	
6.2 Período y lugar donde se desarrolló el proyecto	
6.3 Universo y muestra	
6.4 Criterios de inclusión	
6.5 Criterios de exclusión	
6.6 Procedimientos	
6.7 Recursos materiales	
7 Consideraciones éticas	33
8 Análisis estadístico	33
9 Resultados	34
9.1 Estadística descriptiva	
9.2 Estadística analítica	
10 Discusión	49
11 Conclusiones	56
12 Bibliografía	57

Resumen:

El cáncer de vesícula biliar (CVB), es una neoplasia rara, de naturaleza particularmente agresiva, y comportamiento clínico incierto, debido a su pronóstico desolador, su alta tasa de mortalidad ha llamado la atención. La presentación de esta patología en nuestro país es en lo general en estadios clínicos avanzados, y de manera incidental posterior a una colecistectomía simple. No existe tratamiento estándar, debido a la falta de estudios aleatorizados controlados. En el interés de evaluar el tratamiento con radioterapia externa de manera alterada (curso corto) con quimioterapia o sin quimioterapia de manera complementaria a la colecistectomía simple, sin reintervención quirúrgica, y marcadores tumorales asociados a patología gastrointestinal se llevó a cabo este análisis retrospectivo.

Summary:

Gallbladder cancer (GBC) is a rare biliary malignancy of extremely aggressive nature and uncertain clinical behavior, increasing worldwide, its outcome is very dismal and has put the attention in several studies. The presentation in our country is most of the time as incidentally GBC, with advanced disease, when a treatment to cure it is not possible, and the only option is a palliative therapy. No randomized controlled clinical trials have been performed to establish standard treatments. With an aim to evaluate a short course radiation therapy with and without chemotherapy in patients who undergo simple cholecystectomy without re-exploration and tumor biomarkers a retrospective analysis was undertaken.

1. Antecedentes:

1.1 Introducción

El cáncer de vesícula biliar (CVB), fue primero descrito por Maximilliam de Stolle en 2 casos de autopsia en 1777, y la primera resección documentada de cáncer fue realizada por Keen en 1981¹.

Actualmente en el siglo XXI el CVB es la quinta localización más común de cáncer gastrointestinal en los Estados Unidos de América (EUA), de acuerdo a los datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (1992-2000), la incidencia del CVB está estimada en 2.5 por 100,000 personas y es la causa más común de malignidad en el tracto biliar representando el 46% de todos los tumores malignos a este nivel.

La patogénesis de CVB se encuentra pobremente estudiada comparada con otras neoplasias². Su diagnóstico de la manera más frecuente ocurre de forma incidental, hallazgo que ocurre de manera secundaria a una intervención inicial por colelitiasis, con resultado de enfermedad avanzada al tiempo de diagnóstico inicial ya sea en México⁵ o en otras partes del mundo³. A esto se añade que la sintomatología asociada con CVB puede ser vaga e inespecífica retrasando su diagnóstico temprano, ya que esta, puede mimetizar tanto una colecistitis como una colelitiasis, dificultando su diferenciación (en ausencia de historia familiar) de una patología benigna.

Diversos factores de riesgo has sido asociados con CVB incluyéndose la edad, el sexo, la paridad, la etnia y la obesidad, también señalándose la probable influencia de la pertenencia a grupos de niveles socioeconómicos bajos y/o de medios rurales⁴.

1.2 Anatomía

La anatomía de la vesícula biliar es relativamente sencilla, con la vesícula biliar adherida a la superficie inferior del hígado a lo largo de los segmentos hepáticos IV y V. Por supuesto, el conducto cístico y la anatomía de la arteria cística pueden ser aberrantes; pero típicamente el conducto cístico se une a los conductos biliares principales que definen la unión de los conductos biliares comunes hepáticos y comunes, y la arteria cística es generalmente una rama de la arteria hepática derecha. El drenaje venoso de la vesícula biliar es predominantemente vía del lecho del hígado⁴⁸.

1.3 Epidemiología y patogénesis

En 2007 se reportó en el registro hospitalario de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología el cáncer de vesícula biliar, ocupando el 0.8% del

total de las neoplasias malignas y estar dentro de las quince principales causas de cáncer en mujeres⁵.

De acuerdo al GLOBOCAN 2012⁶ el cáncer de vesícula biliar es reportado en México en el lugar vigésimo en incidencia y catorceavo en mortalidad del total de casos de cáncer en ambos sexos. Es importante mencionar que estas cifras se modifican de acuerdo al sexo, siendo más frecuente en las mujeres ocupando el quinceavo y décimo lugar respecto a incidencia y mortalidad. El CVB es responsable del 3.3% de las muertes por cáncer en las mujeres y del 1.4% en los hombres.

A nivel mundial se encuentra en el vigésimo y décimo sexto lugar en incidencia y mortalidad, las incidencias más altas se encuentran en Japón tasa cruda de 16.9, Chile 13.1 y Corea 10.8, así mismo las tasas más altas de mortalidad son de 15.3, 10.8, y 8.6 respectivamente, en estos países⁶.

El CVB y la inflamación crónica

La inflamación crónica puede resultar de un amplio espectro de etiologías; infecciones, obstrucciones secundarias a litiasis, exposiciones al medio ambiente, enfermedades autoinmunes, pólipos y adenomas, así como variedades anatómicas, entre las que pudiésemos incluir la unión disfuncional pancreato-biliar. Varios estudios implican cada uno de estos, como factores contribuyentes al desarrollo de CVB^{4,7,8}. Y el rol exacto de la inflamación en la progresión molecular llevando al desarrollo de CVB ha sido poco dilucidado. Estudios recientes podrán ayudar a entender mejor los mecanismos y proveer blancos para intervenciones terapéuticas^{9,10}.

Litiasis vesicular y riesgo de CVB

La litiasis vesicular se encuentra presenta en alrededor de 80% de los pacientes con CVB. Esta puede llevar a una inflamación crónica la cual promueve la metaplasia y finalmente el adenocarcinoma ya sea por irritación de la mucosa de la vesícula biliar u obstrucción mecánica de la misma la cual conlleva a una colestasis². La presencia de litos de manera única son insuficientes, y en lo general se mantienen asintomáticos en el 66-77% de la población en general¹¹. Existen evidencia¹² que únicamente del 1-2% de los pacientes con litiasis vesicular pudiese llegar a ser sintomático por año para ser tributario de una colecistectomía, y sobre un periodo de 20 años hasta dos tercios de los pacientes inicialmente asintomáticos con litiasis vesicular se mantendrán libres de síntomas. Este estudio, así mismo reporta que entre mayor tiempo la litiasis se mantenga quiescente menos será propensa a producir sintomatología. Como en la enfermedad colecística no maligna, el

colesterol es el principal componente de los litos vesiculares con hasta más del 75% de litos formados por colesterol¹³.

Las relaciones entre el tamaño de los litos vesiculares y el riesgo de CVB ha sido estudiado el riesgo relativo se eleva desde 2.4 para litos cuya medida oscila entre 2-2.9 cm, hasta 10 para litos >3cm¹⁴. Así mismo otro estudio reportó que los litos vesiculares, el peso y el volumen, no solo el tamaño, fueron significativamente más altos en pacientes con cáncer de vesícula biliar; en este estudio los litos o los volúmenes fueron mayores a 10ml y tuvieron un Odds ratio 11 veces más alto que el grupo control para el desarrollo de CVB¹⁵.

El incremento asociado tanto en el número como en la medida de los litos vesiculares en los pacientes con CVB podría ser un simple efecto de la edad o de la presencia prolongada de los litos en la vesícula biliar más que una influencia física o química¹⁶.

Algunos otros factores relacionados al paciente con litiasis vesicular pueden actuar como variables de confusión. En un estudio prospectivo de casos y controles de 37 pacientes con CVB identificaron los siguientes factores de riesgo independientes para el desarrollo de CVB en pacientes con litiasis vesicular; el estatus de portador tífico, la edad y el ser fumador¹⁷.

Infección e inflamación crónica y riesgo de CVB

La relación entre las infecciones bacterianas y la oncogénesis ha sido caracterizada para diferentes tipos de cáncer.

La exploración de la contribución de la infección del desarrollo de esta neoplasia continua siendo un área de investigación particularmente en áreas endémicas donde el CVB es más prevalente. Los mecanismos de acción propuestos involucran la infección persistente la que conlleva a una inflamación crónica, así como la producción de toxinas y metabolitos que pueden resultar en una transformación maligna en el epitelio de la vesícula biliar¹⁸.

Las infecciones bacterianas crónicas han sido también asociadas con CVB y patógenos específicos han sido implicados^{19,20}. Organismos recuperados de la bilis han estado presentes de manera simultánea en la flora del intestino grueso, estos incluyen: *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. La colonización anaeróbica por *Clostridium* y *Bacteroides* han sido observados en el 48% de especímenes de la vesícula biliar en algunas series^{21,22}. El ADN bacteriano ha sido aislado en el 78% del tejido con CVB, aún así, la asociación causal entre la presencia bacteriana y la carcinogénesis del CVB necesita ser evaluada de manera más profunda.

La *Salmonella typhi* se ha convertido en un modelo para la comprensión de estas relaciones. El primer reporte de carcinoma de la vesícula biliar asociado

con portador tífico fue en 1971²³. Estudios a largo plazo de cohortes después de la infección masiva en Aberdeen en 1964 y de pacientes con infecciones tíficas de América Central, reportaron un riesgo de 6% de desarrollar CVB y un incremento de 12 veces en esta población respectivamente ^{24,25}.

Medio ambiente y químicos (como causas de inflamación crónica)

La exposición a agentes carcinogénicos representa una contribución mayor a la etiología de mucho tipo de cáncer. Estudios históricos han demostrado que la producción química a través de pesticidas, exposición excesiva a metales pesados, exposiciones ocupacionales/industriales (hules, textiles y fábricas de zapatos), radiación y cloruro de vinilo, incrementan el riesgo de cáncer de vesícula biliar. El registro de tumores California llevo a cabo un revisión de 1808 casos de cáncer de vesícula biliar y de vías biliares, encontrando una asociación significativa entre el CVB y los trabajadores de la industria que intervienen en la fabricación hule, implementos de madera, automóviles y metales²⁶. Llama particularmente la a atención los resultados de un estudio de cáncer en vías biliares en Akron, Ohio, sede de las 4 principales compañías manufactureras de hule en los Estados Unidos de América, demostró que 27.6% con CVB fueron empleados por las industrias del hule ²⁷. Estudios que validen y corroboren estos hallazgos epidemiológicos son necesarios para confirmar la asociación entre estos agentes cáusticos y el CVB en la población, estudios in vitro e in vivo se encuentran en marcha.

El incremento en el desarrollo del CVB ha sido también asociado a la ingestión de algunos medicamentos (ej. anticonceptivos orales e isoniazida)²⁸. En un estudio de población de casos-contróles en Shanghai, China examinaron el rol de los anticonceptivos orales. El grupo consistió en 411 paciente con cáncer de la vía biliar, 893 pacientes con litiasis vesicular y 786 residentes sanos, y se evaluaron 18 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en 9 genes involucrados en la síntesis de hormonas esteroideas. Entre las mujeres que ingerían anticonceptivos orales en esta cohorte, polimorfismos presentes tenían alteraciones genéticas ligadas a un incremento del riesgo de cáncer de vías biliares²⁹. Niveles altos de estrógenos ha sido implicados en neoplasias de las vías biliares por múltiples mecanismos incluyéndose una disminución de la motilidad de la vesícula biliar, lo cual así mismo incrementa la formación de litos vesiculares y el riesgo de infección e inflamación del tracto biliar^{30,31}.

Genética

Dada la epidemiología con poblaciones conocidas de alto riesgo, se ha buscado un vínculo genético específico. Miguel y colaboradores³² mostraron un vínculo genético específico entre la bilis cargada de colesterol y poblaciones específicas. Aún sin el típico factor de riesgo litogénico de obesidad, grupos étnicos específicos con linaje materno Amerindiano en la población chilena tienen una mayor prevalencia de formación de litos biliares que se piensa que está asociada con polimorfismos de ADNmt. Estos factores apoyan la teoría de una predisposición genética encontrada dentro de poblaciones étnicas específicas^{32,33}. Con trabajos anteriores que demuestran que la colelitiasis tiene un mayor riesgo de cáncer de la vesícula biliar y ahora un vínculo genético con la bilis litogénica en poblaciones específicas, se puede inferir que existe un riesgo genético para el desarrollo de CVB.

También parece haber un componente familiar que conlleva un mayor riesgo de CVB^{34,35}. La Base de Datos de Cáncer Familiar Sueca ha demostrado que existe un riesgo 5.1 veces mayor de desarrollar carcinoma de la vesícula biliar cuando un padre tiene un diagnóstico de CVB³⁵. Un reporte de caso italiano encontró un RR de 13.9 para CVB entre los familiares de primer grado⁴⁶. Un estudio de cohorte de los Estados Unidos encontró una asociación entre parientes de primer grado con un RR de 2.1³⁶, aunque no está claro si esto es genético o basado en el medio ambiente.

La asociación entre colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad biliar tanto benigna como maligna ha sido bien documentada. De manera menos clara es el rol específico de la CU en el desarrollo del CVB. Desde el inicio de 1950 han existido varios reportes de CVB en pacientes con CU y colangitis primaria esclerosante (CPE), y se ha sugerido que la CU incrementa el riesgo de CVB hasta 10 veces más que en la población en general^{37, 38}. Aún así un área de interés y de controversia es la revisión de la literatura actual que sugiere que el largo periodo de sintomatología de colitis juega un rol activo en el desarrollo, incrementando la discusión de la inflamación como un factor etiológico importante en la progresión de la malignización dentro de la vesícula biliar³⁹.

Pólipos vesiculares y riesgo de CVB

Pólipos vesiculares no son un hallazgo infrecuente varían en una proporción del 0.3 al 12% en adultos sanos⁴⁰, varios estudios han reportado la relación entre el tamaño de los pólipos y el riesgo de CVB. Se ha encontrado que aproximadamente 45% y 67% de pólipos más grandes de 10 y 15 mm respectivamente se malignizaban⁴¹, afirmando la recomendación para colecistectomía de pólipos mayores de 10 mm. Se suma a la medida del

pólipo la edad avanzada 35, pólipos cesiles, litios simultáneos y la presencia de síntomas⁴² han sido implicados como factores asociados con un incremento en el riesgo de malignización del pólipo.

La secuencia exacta de los eventos moleculares que tienen lugar durante la patogénesis del CVB dentro de los pólipos resta ser aclarada. K-ras y las alteraciones en p53 parecen tomar un rol de novo en el camino hacia a carcinogénesis de la vesícula biliar⁴³.

Una revisión reciente de Cochrane del rol de la colecistectomía en el manejo de los pólipos de la vesícula biliar fue incapaz de identificar algún ensayo clínico comparado colecistectomía con observación; de esta manera el manejo de los pólipos de la vesícula biliar se mantiene controversial buscar bibliografía de la revisión²⁷.

Vesícula biliar de porcelana y el riesgo de CVB

La vesícula biliar de porcelana se pensaba que aumenta perceptiblemente el riesgo de cáncer de la vesícula biliar, según lo publicado por Etala⁴⁴ en 1962. En ese estudio, había una incidencia del 12% al 61% del cáncer de la vesícula biliar entre los pacientes con una vesícula biliar calcificada.

En los últimos 15 años, esto ha sido refutado con estudios que muestran una incidencia mucho menor (5%-6%) de cáncer asociado con una vesícula biliar calcificada^{45,46}. Towfigh y colaboradores⁴⁷ observaron 10,741 pacientes con colecistectomía, 15 de los cuales tenían una vesícula biliar de porcelana. De los 15 pacientes, ninguno tenía evidencia de carcinoma de la vesícula biliar. Stephen y Berger⁴⁸ encontraron que el patrón de calcificación de la pared de la vesícula biliar puede representar su potencial maligno. Aunque mostraron una incidencia global del 5% de esta neoplasia maligna asociada con la vesícula biliar calcificada, un patrón de calcificación mucosa no difusa tuvo un riesgo aumentado de malignidad. Sigue habiendo un riesgo asociado con las vesículas biliares calcificadas, pero el riesgo es más probable relacionado a la condición inflamatoria que resulta en la vesícula biliar de porcelana en comparación a sí mismo con la vesícula biliar de porcelana. La vesícula biliar de porcelana es mínimamente un sucedáneo de la inflamación; dado que la inflamación de la mucosa de la vesícula biliar es un factor de riesgo para el CVB, la vesícula biliar de porcelana sigue siendo una indicación para la colecistectomía en pacientes apropiados.

1.4 Diagnóstico

Evaluación radiológica

El ultrasonido (US) puede detectar lesiones sospechosas de CVB; las características peculiares pueden incluir pólipos de base ancha y bordes irregulares. La exactitud del US para determinar la no resecabilidad del carcinoma de vesícula biliar se encuentra entre 63%⁴⁹ y 38%⁵⁰. De cualquier manera la profundidad de la lesión es mejor observada con un US endoscópico que con un transabdominal.

Un estudio con 39 pacientes⁵¹ portadores de CBV con US endoscópico clasifica la morfología tumoral dentro de 4 categorías. Tipo A implica una masa pediculada con una superficie nodular fina y paredes vecinas intactas. Tipo B masa con base ancha de superficie irregular y una capa hiperecoica de la pared vecina. Tipo C la capa hiperecoica es irregular debido a la masa. Tipo D la capa hiperecoica externa ha sido completamente rota. Cada una de las 4 categorías de imágenes en el US endoscópico correlacionan bien con el grado histológico de penetración en profundidad y se ha encontrado ser útil en la estadificación T.

La colangiopancreatografía endoscópica retrograda tiene su utilidad cuando la bilis puede ser utilizada para examen citológico.

De cualquier manera la citología para vías biliares es notoriamente inferior, si se encontrase positivo en la sospecha para CVB a cercanía diagnóstica puede ser hasta del 73% como lo demostró el estudio de Mohandas⁵².

La tomografía computada (TC) es de gran valor por su habilidad para detectar invasión local al hígado, ganglios linfáticos y metástasis hepáticas y peritoneales⁵³. La TC multicorte (cortes finos) tiene hasta el 93% de exactitud para la determinación de resecabilidad del CVB⁵⁴.

El rol de la tomografía por emisión de positrones (PET) en CVB se encuentra aún en estudio. Desde que la mayoría de los pacientes son diagnosticados después de colecistectomía como la inflamación postoperatoria limita el valor del PET⁵⁵.

El uso potencial del PET será principalmente de manera preoperatoria a los pacientes con enfermedad locorregionalmente avanzada o metastásica quienes no se beneficiarían de exploración quirúrgica. En series recientes el PET tiene la sensibilidad para detectar tumor primario, enfermedad residual y metastásica de 86%, 86% y 87% respectivamente⁵⁵.

La resonancia magnética nuclear (RMN) puede ser auxiliar en la identificación de la invasión de la vía biliar o vascular. Un pequeño estudio de cohorte (N=18 pacientes) utilizando imagen por RMN, angiografía y colangiografía reportó una sensibilidad del 100% para la detección de invasión biliar y vascular⁵⁶. De cualquier manera, la sensibilidad para la detección de ganglios metastásicos fue únicamente del 56%.

Marcadores tumorales

Existen diferentes marcadores tumorales séricos reportados en las neoplasias del tracto gastrointestinal entre los cuales destacan el antígeno carbohidratado 19-9 (Ca19-9) y el antígeno carcinoembrionario (ACE)¹²⁰.

El Ca19-9¹²¹ se expresa en la superficie de la célula cancerosa como un glicolípido y como una glicoproteína unida a un ligando (O). El CA 19-9¹²⁵ en el suero se encuentra en forma de mucina con masa molecular elevada (200-1.000kDa). Los métodos disponibles utilizan un anticuerpo (1116-NS-19-9) que reconoce un determinante antigénico mucínico formado por un gangliósido que es un derivado siálico del antígeno del grupo Lewis a (5-10% de la población son Lewis a negativo y, por lo tanto, no producirá CA 19-9).

El CA 19-9¹²⁵ se eleva en los pacientes con cáncer de páncreas por encima de un valor normal de 37 U/ml con una sensibilidad del 70-85%. La principal fuente de falsos positivos son las hepatopatías, sobre todo si cursan con ictericia, y las pancreatitis donde pueden detectarse valores elevados, incluso superiores a 1.000 U/ml. La insuficiencia renal puede provocar discretos incrementos habitualmente inferiores a 150 U/ml. También se eleva moderadamente en algunos pacientes con derrame, quistes mucinosos o bronquiectasias.

Excluyendo los falsos positivos, el CA 19-9 se encuentra elevado en otras neoplasias como en el cáncer de ovario (adenocarcinomas mucinosos) y en las neoplasias broncopulmonares (principalmente en adenocarcinomas y carcinomas indiferenciados de células grandes). En todos estos casos las concentraciones medianas del CA 19-9 son inferiores a las que se registran en el cáncer de páncreas¹²⁵.

El ACE¹²² es una glicoproteína oncofetal, se expresa en las células mucosas normales y se sobreexpresa en el adenocarcinoma, especialmente el cáncer colo-rectal.

El ACE es un monómero que presenta un peso molecular de 180 kD, y con un contenido de carbohidratos de entre el 45 y implicado en los mecanismos de adhesión celular, y se metaboliza y elimina por vía hepática. Sus niveles sanguíneos desaparecen o son muy bajos después del nacimiento, de modo que en el suero de adultos sanos se encuentra en cantidades apenas medibles.

El ACE pertenece al grupo de los antígenos carcinofetales que se producen durante el periodo embrionario y fetal. La familia genética del ACE consiste en unos 17 genes activos que se dividen en dos pertenece al primer subgrupo, junto a los antígenos no específicos de reacción cruzada (NCA). Además, se han caracterizado los epítomos reactivos del ACE, dividiéndose los anticuerpos monoclonales disponibles en seis grupos de epítomos¹²⁶.

Estos dos marcadores tumorales son recomendados realizar en los exámenes preoperatorios, sin embargo dado que la gran mayoría del diagnóstico de CVB se realiza de forma incidental estos no son solicitados durante la evaluación preoperatoria. Yu Tunan¹²³ en 2014 reporta el valor pronóstico del Ca19-9 y ACE de manera combinada en la predicción de la supervivencia en pacientes con CVB, en donde analiza 73 pacientes sometidos a resección radical, los marcadores tumorales fueron tomados 2 semanas antes de la cirugía, se dividieron en 3 grupos, elevación de ACE, elevación de Ca19-9 sin elevación de ACE y no elevación de Ca19-9 ni ACE, en donde observa una tasa de supervivencia a 5 años de 0, 14% y 42.8% respectivamente ($p < 0.05$), en donde se identifican estos 2 marcadores como factores pronósticos independientes en pacientes sometidos a resección radical.

1.5 Estadiaje

La clasificación de los estadios en CVB se encuentra basada en la profundidad de la penetración y la extensión de la diseminación. Nevin en 1973 reporto una serie de 66 pacientes con CVB y describió un método combinando el estadiaje y el grado histológico de este cáncer (Tabla 1)⁵⁷. De manera corriente el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), es utilizado de manera más amplia (Tabla 2)⁵⁸.

Tabla 1. Estadios de Nevin para carcinoma de vesícula biliar	
Estadio I	Tumor intramucoso
Estadio II	Tumor se extiende a la muscular
Estadio III	Tumor se extiende hasta la serosa
Estadio IV	Involucro transmural y del ganglio cístico
Estadio V	Extensión directa al hígado y metástasis a distancia

Tabla 2. Estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tumor primario			
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado		
T0	Sin evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor invade lamina propia o capa muscular		
T1a	Tumor invade lamina propia		
T1b	Tumor invade capa muscular		
T2	Tumor invade el tejido conectivo perimuscular, sin extensión a través de la serosa o dentro del hígado		
T3	Tumor perfora la serosa y/o invade directamente el hígado y/o otras estructuras u órganos adyacentes		
T4	Tumor invade la vena porta principal o la arteria hepática o invade dos o más órganos o estructuras extrahepáticas		
Ganglios linfáticos regionales			
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados		
N0	Sin evidencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis ganglionares a lo largo del conducto cístico, conducto biliar común, arteria hepática, y o vena porta		
N2	Metástasis a ganglios linfáticos periaórticos, pericavales, y/o de la arteria celíaca		
Metástasis a distancia			
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa IIIA	T3	N0	M0
Etapa IIIB	T1-3	N1	M0
Etapa IVA	T4	N0-1	M0
Etapa IVB	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

El factor pronóstico más importante es la profundidad de la invasión, Fong en el 2000 reportó un incremento progresivo de metástasis a distancia y ganglionares del 16% al 79% y de 33% al 69% en tumores T2 y T4 respectivamente⁵⁹.

El CVB de acuerdo a su diferenciación celular histológicamente es clasificado en 4 grados, y la mayoría de pacientes con CVB se presentan en grado 3⁶⁰ correspondiente a tumores pobremente diferenciados.

1.6 Tratamiento

Cirugía

El objetivo de la resección quirúrgica es llevar a cabo una resección completa del tumor obteniéndose márgenes negativos (Resección R0); desafortunadamente esto puede ser llevado a cabo únicamente en el 50% de los casos en los Estados Unidos de América. En un estudio el status R0 fue obtenido en el 43% de los pacientes aún con resección extendida⁶¹.

La extensión de la resección varía desde una simple colecistectomía hasta una cirugía más compleja que puede involucrar hígado, conductos biliares y resecciones pancreáticas.

El único rol de la cirugía laparoscópica en el caso de que se conozca o sospeche de un cáncer de vesícula biliar es para determinar la resecabilidad del mismo. La laparoscopia puede detectar enfermedad irresecable en el 39 al 48% de los pacientes evitándoles una laparotomía innecesaria^{41,62}. Dejando a un lado el estadiaje, la cirugía laparoscópica no tiene un rol en la resección definitiva del CVB debido al riesgo de diseminación.

La vía de diseminación linfática se encuentra conformada por varias estaciones iniciando primariamente en el ganglio cístico y en los ganglios pericoledocianos hacia el grupo secundario que incluyen los hepáticos comunes y pancreático-duodenales. Las metástasis a estos ganglios son de manera corriente considerados como enfermedad N1 de acuerdo a la séptima edición de la clasificación de la AJCC⁵⁸.

La presencia de metástasis a nivel de los ganglios celíacos, mesentérica superior y para-aórticos (N2) representa enfermedad irresecable⁶³. Desafortunadamente el drenaje linfático no sigue patrones predictivos⁶⁴, es así que algunos pacientes con tumores T2 pueden tener ganglios linfáticos para-aórticos positivos⁶⁵.

Las opciones quirúrgicas para las resecciones curativas del CVB incluyen colecistectomía simple, colecistectomía extendida (incluyendo 2 cm de margen segmental de hígado y disección de la estación N1), y escisión radical de la vesícula biliar con resección lobar hepática y/o resección de otros órganos adyacentes.

La mayoría del CVB es diagnosticado después de colecistectomía laparoscópica en los Estados Unidos de América, en la cual la sospecha es sobre la mesa y se envía a evaluación por patología en cortes congelados.

Después de la confirmación patológica y la evaluación de la profundidad tumoral una escisión posterior puede ser necesaria.

Se acepta de manera general que un cirujano sin suficiente experiencia en cirugía h pato-biliar puede cerrar un paciente con seguridad y referirlo a un centro de experiencia en cirugía h pato-biliar para segunda opinión. Se ha convertido en una práctica aceptable que los pacientes con CVB incidentalmente descubierto en una colecistectomía laparoscópica no necesitan ser convertidos inmediatamente a una resección abierta y deben ser remitidos a un centro de tercer nivel para exploración posterior⁶⁶.

Opciones quirúrgicas para T1 de CVB

La resección curativa puede ser generalmente obtenida para lesiones T1 con una colecistectomía simple. En una serie de 39 pacientes con enfermedad T1a, se reportó una supervivencia a 5 años del 100% después de una colecistectomía simple⁴⁹. El manejo de las lesiones T1b aún controversial, ya que estos tumores tienen ganglios positivos en 3-28% de los casos, llevando potencialmente a falla locorregional después de una colecistectomía simple. Estos resultados son reportados en diferentes estudios, sugiriendo que una colecistectomía extendida puede ser benéfica en pacientes con lesiones T1b⁶⁷⁻⁷¹.

La resección extendida para cáncer de vesícula biliar temprano ha sido estudiada. Kapoor en 1995 reporto una serie de 227 pacientes, no existió una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia después de la colecistectomía extendida o simple en enfermedad estadio I, sin embargo la recurrencia local fue menor después de la colecistectomía extendida que después de una colecistectomía simple (7% versus 17%)⁷².

Opciones quirúrgicas para T2 de CVB

La colecistectomía extendida es requerida para tumores que invaden el tejido conectivo perimuscular (pT2), ya que la disección de la subserosa en la colecistectomía laparoscópica rutinaria resulta en márgenes positivos.

La colecistectomía extendida se define como la resección en cuña de un margen hepático de dos cm en el lecho de la vesícula biliar (segmento 4/5), así como la linfadenectomía N1. La linfadenectomía se realiza con una disección minuciosa la vena porta, la arteria hepática y el porta hepatitis con excisión de todo el tejido linfático alrededor de estas estructuras. En Japón esta disección también incluye los ganglios detrás de la cabeza del páncreas, la segunda parte del duodeno y el tronco celíaco.

Definitivamente hay un beneficio de supervivencia a favor de la colecistectomía extendida para las lesiones de pT2 sobre la colecistectomía simple, con supervivencia a 5 años de 90% y 40%, respectivamente⁴⁹. Otras series han confirmado esta observación. En el 2000 Muratore⁷³ reportó una supervivencia a 5 años de 60-80% para carcinoma de vesícula biliar T2 con colecistectomía extendida.

Varios enfoques y opiniones existen respecto al rol de la colecistectomía extendida. Bartlett reportó una supervivencia a 3 años del 90-100% para paciente con tumores T2 después de una resección de los segmentos IVb y V con una disección ganglionar extendida incluyendo ganglios linfáticos aortocavales N2⁶⁴. En el otro extremo del espectro, un informe japonés encontró que el beneficio de supervivencia a largo plazo de la colecistectomía extendida en las lesiones T2 sólo se aplica a los pacientes en los que se obtuvo un margen positivo durante la cirugía inicial. En consenso general en este momento es que los pacientes con CVB T2 se benefician de una colecistectomía extendida⁷⁴.

En general la resección hepática extendida aún permanece controversial. Yoshikawa en un estudio retrospectivo clínico patológico de 201 pacientes operados con CVB avanzado, sugiere que la resección del segmento hepático puede ser benéfica en pacientes con invasión en el lecho hepático >20 mm en profundidad⁷⁵.

En un estudio comparativo de colecistectomía simple versus extendida para todos los estadios de CVB, pacientes en estadio II con colecistectomía extendida (con 2 cm de resección en cuña del hígado) tuvieron una mayor supervivencia postoperatoria. No hubo diferencia entre colecistectomía extendida y simple en estadio III y IV⁵³.

Aunque las metástasis ganglionares a los ganglios linfáticos N2 (para-aórticos) está presente en el 19-25% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada⁷³; no hay beneficio en la supervivencia para la disección de N2 en estos pacientes. La morbilidad quirúrgica después de una colecistectomía extendida oscila entre 5 y 26% y la mortalidad quirúrgica oscila entre 0% y 4%⁷⁶⁻⁷⁸.

Opciones quirúrgicas para T3-T4 de CVB

Para enfermedad más avanzada (T3 y T4) los japoneses han reportado hepatectomía extendida, y pancreatoduodenectomía^{79,80}.

Dado que la supervivencia a 5 años de CVB localmente avanzado y tratado no quirúrgicamente es generalmente de 0% (mediana de supervivencia 8 meses), existe un espacio de oportunidades para mejorar. Un estudio japonés reportó una supervivencia a 5 años del 50% (mediana supervivencia 58.5

meses) en aquellos sometidos a una resección potencialmente curativa con hepatectomía no anatómica o pancreatoduodenectomía⁵⁹. Otro grupo comparó los resultados de los pacientes sometidos a hepatopancreatoduodenectomía radical (HPD) versus no cirugía. El grupo HPD tuvo tasas de supervivencia de 1 y 2 años de 57% y 28.6%, respectivamente, con una mediana de supervivencia de 12 meses. En contraste, la tasa de supervivencia a 1 año de los pacientes no tratados fue de 5.8%, con una mediana supervivencia de 2 meses⁸¹.

En el mundo occidental el manejo del CVB avanzado es controversial. Algunas series sugieren que una cirugía más agresiva con resección hepática prolonga la supervivencia incluso en población >70 años de edad siempre que se realice una resección R0^{64,65}. Una serie de pacientes con tumores T4, N0 reportaron supervivencia a largo plazo sin mortalidad quirúrgica⁵⁷. Una resección agresiva en este subconjunto con etapa T avanzada y ganglios negativos es casi ciertamente justificado.

El punto de vista opuesto es que aunque la colecistectomía radical puede beneficiar un selecto grupo de pacientes y puede lograrse con baja morbilidad, no existe una ventaja de supervivencia global en comparación con la colecistectomía simple (tasa de supervivencia a 5 años 33% frente a 32%)⁷⁶.

El rol de la disección linfática se ha debatido, con niveles variables de agresividad practicados en todo el mundo. Dixon⁸² describió una disección minuciosa de las estructuras portales incluyendo el ganglio linfático suprapilórico que cubre la unión hepática y gastroduodenal. Una disección de ganglios linfáticos más agresiva está descrita en la literatura japonesa donde deja al descubierto el tejido ganglionar adiposo localizado dentro del ligamento hepatoduodenal, posterosuperior a la cabeza del páncreas, y alrededor de la vena porta y de la arteria hepática común es removida en bloque con la vesícula biliar y el tejido hepático adyacente⁸³. Sin embargo, también ha habido una ausencia de estudios controlados aleatorizados que muestren beneficio para la disección de linfática extendida⁸⁴.

El rol de la cirugía en enfermedad localmente invasiva

CVB avanzado puede infiltrar estructuras circundantes como el epiplón, colon, estómago y pared abdominal. En general, el pronóstico de estos pacientes es mejor que en aquellos con invasión hepática o hiliar⁸⁵. La hepatopancreato-duodenectomía aunque técnicamente factible lleva a una alta morbilidad y mortalidad y podría ser reservada para casos selectos^{80,86}.

Aunque la infiltración a los conductos biliares puede estar presente en hasta un 54.2% de los pacientes con CVB⁸⁷, no se recomienda una resección rutinaria de la vía biliar en pacientes con CVB avanzado. Kosuge et al.⁸⁸

reportaron que la resección del conducto biliar no confirió ninguna ventaja de supervivencia en las etapas I, II y III y sólo se observó un beneficio de supervivencia en la etapa IV donde la resección del conducto biliar mejora la resección de tejido ganglionar o depósitos de tejido conectivo en el ligamento hepato-duodenal. En caso de que el cáncer involucre el cuello de la vesícula biliar se debe obtener una sección congelada del conducto biliar para asegurar un margen de resección negativo.

El involucro vascular de la arteria hepática derecha debe incluirse con la hepatectomía derecha o extendida derecha, mientras que el involucro de la arteria hepática izquierda se considera un marcador de no resecabilidad⁸⁹.

El involucro de la vena porta suele ser manejado ya sea por resección segmentaria o resección en cuña de la pared con reconstrucción. Aunque técnicamente es factible, la resección de la vena porta no afecta a la supervivencia a largo plazo. Debe utilizarse sólo selectivamente en pocos casos para lograr la resección R0^{86,90}.

En la enfermedad localmente avanzada, donde el cáncer de vesícula biliar invade el duodeno y causa obstrucción de la salida gástrica, se puede realizar una gastro-jejunosomía o colocar un stent gastro-duodenal como tratamiento paliativo⁹¹, cabe destacar que la gastroparesia maligna sin obstrucción real no será aliviada por estas medidas⁹². Para casos no resecables basados en pruebas radiológicas preoperatorias, se puede obtener un diagnóstico de tejido mediante biopsia percutánea antes de la quimioterapia⁹³.

La morbilidad quirúrgica de la colecistectomía radical (incluyendo hepato-pancreatectomía, lobectomía hepática u otra resección hepática mayor) oscila entre el 22% y el 100% y la mortalidad oscila entre el 2 y el 28%^{67,68,80,85}.

El rol de la quimioterapia y la radioterapia

No hay ningún beneficio de la terapia neoadyuvante para CVB avanzado, y hasta la fecha, sólo pocos estudios publicados han evaluado su papel en la supervivencia a largo plazo. La mayoría de estos estudios no estaban suficientemente potenciados para mostrar algún beneficio estadísticamente significativo^{94,95}. Un estudio encontró que la combinación neoadyuvante de infusión continua de 5-fluorouracilo y radiación (4500 cGy) no mejoró la supervivencia⁸⁷.

Estudios examinan el beneficio adyuvante en CVB específicamente no son concluyentes y, a menudo, son de bajo poder estadístico. La mayoría de las series publicadas son una mezcla heterogénea de todos los colangiocarcinomas incluyendo pequeñas cohortes de pacientes con CVB, y son incapaces de tener en cuenta la respuesta variable a la quimio-radioterapia debido a las diferencias en la biología tumoral. Una revisión

reciente de las alteraciones genéticas en el cáncer de vesícula biliar⁹⁶ ha proporcionado una visión de los mecanismos moleculares asociados con la patogénesis de CVB, esperando proporcionar objetivos prometedores para la quimio-intervención terapéutica.

La quimioterapia sistémica ha mostrado tener un impacto superior (aunque marginal) sobre la supervivencia, en comparación con solo cuidados de soporte. Gemcitabina y 5-FU como monoterapia o en combinación son la terapia de primera línea para el tratamiento de CVB no resecable. Como agente único, el beneficio clínico de gemcitabina oscila entre el 15 y el 60 por ciento, y la mediana de supervivencia es de 11 meses. Los datos de ensayos clínicos que combinan gemcitabina con capecitabina informan un aumento en el tiempo de supervivencia de 13-16 meses⁹⁷⁻⁹⁹.

Hay evidencia Grado 2B de que la terapia combinada usando gemcitabina y cisplatino tiene un impacto (aunque marginalmente) superior en la progresión de la enfermedad, resultando en una supervivencia prolongada en comparación con solo cuidados de soporte básico. En un estudio aleatorizado de 81 pacientes con CVB irresecable, se compararon gemcitabina más oxaliplatino (GEMOX), 5-FU/leucovorin y medidas de soporte; la mediana de supervivencia global con GEMOX fue aproximadamente el doble que la de la medidas de soporte de 9.5 y 4.5 meses, respectivamente. 5-FU no dio ninguna ventaja en la supervivencia¹⁰⁰.

Otros estudios que evaluaron los efectos del 5-FU en la supervivencia de los pacientes con CVB muestran mejores promedios generales, aunque aún menores a un año¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Cuando se combinó 5-FU en infusión con cisplatino en dos estudios clínicos, la mediana de supervivencia osciló entre 10 a 11.5 meses¹⁰¹⁻¹⁰⁴. El régimen ECF (epirubicina, cisplatino y 5-FU) demostró que confiere remisión en algunos pacientes, con una mediana de supervivencia de 11.5 meses¹⁰¹. En un estudio de fase III de ECF versus 5-FU, leucovorin y etopósido, la mediana de supervivencia global fue de 12 meses con infusión de ECF en comparación con 9 meses, y tuvo menos toxicidad asociada¹⁰⁵.

Los resultados de la quimio-radioterapia adyuvante son mixtos e incluyen un número de series con bajo poder. Kresl¹⁰⁶ informó que 21 pacientes con resección R0 de CVB seguido de radioterapia adyuvante (mediana de dosis de 54 Gy en 1.8-2.0-Gy por fracción) más 5-FU tuvo a 5 años una supervivencia de 64% en comparación con el 33% con sólo resección quirúrgica.

Otro estudio examinó la supervivencia global a 5 años, la supervivencia libre de enfermedad y el control loco-regional en 22 pacientes con CVB primario tratados con radioterapia después de la resección quirúrgica con 37%, 33% y 59%, respectivamente. Los pacientes recibieron una dosis media de radiación de 45 Gy. 18 pacientes recibieron quimioterapia concomitante con 5-fluorouracilo (5-FU)¹⁰⁷.

Actualmente no hay estudios publicados que examinen el beneficio de la ablación por radiofrecuencia (RFA) o quimio-embolización transarterial (TACE) para CVB no resecable.

Es importante definir los esquemas de tratamiento utilizados en radioterapia como el fraccionamiento convencional y alterado, ya que la gran mayoría de los estudios publicados en CVB utilizan fraccionamientos convencionales¹²⁴.

Un fraccionamiento convencional es la aplicación de dosis diarias de 1.8-2 Gy y cinco fracciones por semana (de lunes a viernes) con una dosis por semana de 9-10Gy. El fraccionamiento alterado es aquel en el que la dosis diaria aplicada o la cantidad de fracciones por semana es diferente al convencional, algunos ejemplos de esto es el hipofraccionamiento en el cual dosis diaria es mayor a 2Gy, con lo que se disminuye el tiempo y la dosis total del tratamiento. En el hiper-fraccionamiento la dosis por fracción o sesión es <1.8Gy sin embargo este se administra 2 o 3 veces al día con un intervalo de 4-6 horas entre cada sesión de radioterapia. También se puede emplear el fraccionamiento acelerado en donde aumenta la cantidad de fracciones por semana; al mismo tiempo con una dosis por semana >10Gy¹²⁴. Estos esquemas alterados se utilizan bajo conocimiento radiobiológico, siendo su principal punto de importancia el BED (biologically effective dose) dosis biológicamente efectiva¹²⁷.

Su fórmula es la siguiente:

$$E = \alpha D(\beta D^2)$$

Y la complementaria es:

$$E = n(\alpha d + \beta d^2)$$

1.7 Factores pronósticos

Varios factores influyen en el pronóstico de CVB que puede resumirse en la capacidad de realizar una resección curativa. El más importante de estos factores son la profundidad de la invasión, que es directamente proporcional con las probabilidades de invasión linfática, y el grado histológico¹⁰⁸.

Pardeep¹⁰⁹ analizó los factores pronósticos en 87 pacientes con CVB encontrando que la presencia de masa palpable, el tipo de tratamiento quirúrgico y la edad fueron también un predictor significativo de la

supervivencia mediante análisis multivariado. Interesantemente, informaron que el análisis multivariado de pacientes con enfermedad en estadio IV reveló que los mismos tres factores eran significativos. Estos hallazgos sugieren que la cirugía de resección se asoció con una mejor supervivencia en comparación con el bypass biliar y/o gástrico o la laparotomía sola para pacientes con todas las etapas de la enfermedad, incluyendo aquellos con carcinoma avanzado de la vesícula biliar. Otros estudios fallaron para identificar la edad como factor de riesgo, así como la bilirrubina sérica^{78,110,111}.

Resultados a largo plazo después de la resección quirúrgica

El CVB fue considerado generalmente una enfermedad mortal, con una supervivencia pobre a cinco años que se separa entre el 0% y el 10% en la mayoría de los estudios¹¹². Este panorama sombrío ha cambiado parcialmente en estudios más recientes, probablemente debido al avance de las herramientas de diagnóstico que permiten detectar la enfermedad en etapas tempranas donde se puede lograr una curación quirúrgica y el abordaje quirúrgico más agresivo adoptado por muchos centros quirúrgicos.

Gagner¹¹³ revisó la experiencia Americana con el uso de operaciones radicales para el carcinoma de la vesícula biliar. La tasa de supervivencia a cinco años para los pacientes fue de 59%, 40%, 9%, 7% y 1% de acuerdo a la etapa I, II, III, IV y V de Nevin, respectivamente. Otros estudios informaron resultados casi similares¹⁰⁸.

Cubertafond¹¹⁴ reportó los resultados de la encuesta de la asociación quirúrgica Francesa en 724 pacientes tratados quirúrgicamente para el carcinoma de la vesícula biliar. La mediana de supervivencia global fue de 3 meses, y la supervivencia a largo plazo se correlacionó con estadio de cáncer, >60 meses, >22 meses, y 8 meses para los tumores Tis, T1-2 y T3-4, respectivamente. La supervivencia a 5 años para el cáncer limitado a la vesícula biliar y tratados con colecistectomía simple fue de 93%, 18% y 10% para Tis, T1 y T2, respectivamente. Para las lesiones T3 y superiores no se observó diferencia entre los diferentes procedimientos quirúrgicos.

La literatura Japonesa reportó mejores resultados a largo plazo. Tashiro y colaboradores¹¹⁵ reportó una gran serie incluyendo 2269 pacientes tratados quirúrgicamente de 2567 pacientes con carcinoma de la vesícula biliar. La supervivencia a cinco años fue de 97%, 58%, 25% y 20% para estadio de Nevin I, II, III y IV, respectivamente.

Ogura⁶⁷ reportó resultados similares en un estudio multicéntrico japonés, incluyendo 1686 pacientes tratados quirúrgicamente para carcinoma de la vesícula biliar. La supervivencia a cinco años fue del 82.6% para los tumores limitados a la mucosa de la vesícula biliar, el 72.5% para los tumores que

involucran la lámina propia. Estas cifras disminuyeron significativamente con la invasión tumoral al 37% con extensión a la capa subserosa, 14.7% con invasión serosa y sólo 7.5% cuando los tumores invadieron órganos adyacentes.

La principal causa de muerte por CVB es la progresión local de la enfermedad. Perputeo¹¹⁶ encontró en una revisión de pacientes con CVB en el momento de su muerte, que la mayoría de estos pacientes tienen carcinomatosis peritoneal, un tercio de ellos tenía metástasis pulmonar, y sólo unos pocos (5%) tenían metástasis cerebral.

Manejo multimodal y potencial para nuevas opciones terapéuticas

Al igual que otros procesos malignos, el manejo en la práctica moderna de CVB se basa en el enfoque multidisciplinario. Aunque la única esperanza de curación es la resección quirúrgica de la enfermedad temprana, un gran grupo de pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada más allá de la resección quirúrgica. Como se discutió anteriormente hay estudios limitados que informan sobre el papel de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante o la radioterapia para CVB. La principal limitación de estos estudios es insuficiente como por el bajo número de pacientes y el potencial efecto benéfico del manejo quimioterapéutico lleva un alto riesgo de toxicidad.

Las nuevas moléculas de quimioterapia o la estrategia del tratamiento pueden llevar un papel potencial, sin embargo, hasta la fecha muy pocos estudios discutieron estos potenciales.

La expresión de EGFR se incrementa en la mayoría de los cánceres de vesícula biliar y de los conductos biliares y puede estar asociada con un resultado peor. A diferencia de otros tumores malignos GI, hay una experiencia muy limitada con el uso de anticuerpos monoclonales en CVB. Dada la popularidad del método de bloqueo de doble vía, son interesantes los resultados iniciales de la combinación de bevacizumab (anti-angiogénico) y erlotinib (bloqueador de EGFR) en cáncer de vesícula biliar avanzado previamente no tratado o colangiocarcinoma. Los datos preliminares se presentaron en la reunión anual ASCO de 2008 y mostraron que bevacizumab y erlotinib produjeron respuesta parcial (RP) en 3 de 17 (17.6%) pacientes evaluables¹¹⁷.

Esto fue seguido por un reporte completo recientemente publicado de un estudio de fase II multi-institucional de terapia de combinada de bevacizumab y erlotinib para pacientes con cáncer biliar avanzado. En este estudio se incluyeron 53 pacientes incluidos 10 pacientes con CVB. Los resultados de este informe mostraron que la combinación de bevacizumab y erlotinib produjo nueve RP en pacientes con cáncer de vías biliares, seis de los cuales se

mantuvieron (12%, IC del 95%, 6%-27%). RP confirmada mas tasa de enfermedad estable de 64% (31 de 49) es comparable con la de gemcitabina más capecitabina, gemcitabina más oxaliplatino, y gemcitabina más cisplatino. A partir del análisis de seguridad, la mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 o 2. Aunque hubo dos muertes en el estudio y cuatro pacientes con toxicidad de grado 4, el régimen no se asoció con neutropenia prolongada o efectos adversos GI¹¹⁸.

En un camino diferente, en la terapia metabólica hepática dirigida se administra terapia de radiación interna utilizando ytrio 90 (Y90) ha evolucionado como una alternativa segura y eficaz o adjunto a la terapia sistémica para el hígado y el cáncer biliar no resecables. La radioembolización con Y90 se ha investigado principalmente para el tratamiento de carcinoma hepatocelular y tumores secundarios del hígado. Hasta el momento, poco se sabe sobre el tratamiento de los tumores originarios de la vesícula biliar con radioembolización. Un solo informe de caso publicado sugirió que la radioembolización con Y90 puede ser una opción de tratamiento paliativo factible para pacientes con carcinoma de vesícula biliar localmente avanzado¹¹⁹. Según la experiencia cada vez mayor del uso de la radioembolización como terapia hepática dirigida para diferentes neoplasias malignas hepáticas primarias y secundarias, creemos que esta modalidad merece más investigación para pacientes con CVB no resecable.

2. Planteamiento del problema

El cáncer de vesícula biliar, es diagnosticado en la gran mayoría de los casos aún en los países desarrollados de manera incidental, esto es, que no se tiene sospecha previa, de la magnitud de la patología, y es descubierta durante una colecistectomía de rutina, o en hallazgo pos operatorio, se le denomina *incidentalmente descubierto o cáncer de vesícula biliar incidental*.^{1-3,65,91} Su pronóstico es catastrófico, con tasas medianas de supervivencia para los estadios I-II de 12 meses, y de tan solo 5.8 meses para los estadios IV^{78,79}.

Con el advenimiento de la cirugía laparoscópica, y un incremento importante en las colecistectomías en EUA, donde la mayoría de ellas son realizadas por esta vía, existe un aumento en el cáncer de vesícula biliar incidental del 0.2% al 2.0% de las veces^{3,64,82-84}.

Es bien conocido el rol de la cirugía como tratamiento primario de esta patología y que los tumores de cáncer de vesícula biliar cuyo estadio es T1a, no requieren manejo adicional que la simple colecistectomía, en el entendido de márgenes quirúrgicos negativos⁷⁸. El pronóstico para los tumores Tis y T1a es bueno con tasas de curación del 85%-100% después de colecistectomía⁸⁵

Sin embargo en la mayoría de los casos, los pacientes se presentan con sintomatología, ya sea dolor abdominal en el cuadrante supero-externo y/o ictericia de aparición súbita la cual de manera independiente presagia enfermedad avanzada y pobre pronóstico^{7,86}. Mas del 66% de los pacientes que se presentan a un centro de atención de tercer nivel, sin haber sido intervenidos quirúrgicamente de manera inicial, son diagnosticados, ya sea por imagenología, o al tiempo de la laparotomía exploradora de tener enfermedad irresecable⁸⁶. En los casos en que una cirugía previa se haya realizado, solo casos muy seleccionados, son llevados a re-exploración. El cáncer de vesícula biliar tiene un enorme potencial de diseminación a través de extensión directa hacia el hígado, los conductos biliares, o los órganos adyacentes. La enfermedad metastásica puede diseminarse también a través del peritoneo, sistema linfático o por vía hematógena. La situación anatómica de la vesícula biliar en la unión del lóbulo izquierdo con el lóbulo derecho hepáticos, facilita su extensión a este nivel.

Algunos autores han preconizado la resección radical hepática en el tratamiento de el cáncer de la vesícula biliar, concluyendo que la resección R0, mejora la supervivencia global, a pesar de tasas de complicaciones superiores al 40%, que requirieron re-intervención hasta en el 29% de los casos⁹². Otros estudios a su vez han demostrado que la extensión de la resección hepática o de la resección de los conductos biliares, no impacta en la supervivencia, y que una mayor extensión de la resección, solo puede

incrementar la morbilidad ^{1,85,91,93} mía. En la mayoría de los casos la hepatectomía extendida es innecesaria, y la imposibilidad de lograr una cirugía R0, puede ser un indicador de la agresividad biológica tumoral y un marcador de pobre pronóstico¹²⁸. No existen recomendaciones de manera ordinaria, para tratamiento neo adyuvante en cáncer de vesícula biliar avanzado, el tratamiento adyuvante, es recomendado de manera regular ^{2,78,94,95}. Las guías de la NCCNs, no definen como estándar ningún tratamiento en la ausencia de ensayos aleatorizados. Varios regímenes adyuvantes son utilizados, y la observación es una opción aceptable posterior a cirugía⁷⁸.

Pregunta de Investigación

Pregunta I

¿Existe beneficio en la supervivencia global de los pacientes con cáncer de vesícula biliar incidental no re-intervenidos, los cuales reciben radioterapia externa con fraccionamiento alterado de manera adyuvante o complementaria?

Pregunta II

¿Existe beneficio en la supervivencia global de los pacientes con cáncer de vesícula biliar incidental no re-intervenidos, los cuales reciben quimioterapia concomitante con la radioterapia externa con fraccionamiento alterado de manera adyuvante o complementaria?

3. Hipótesis

Hipótesis de Investigación

La radioterapia externa con fraccionamiento alterado de manera adyuvante o complementaria con o sin quimioterapia beneficia la supervivencia de los pacientes con cáncer de vesícula biliar incidental sin ser re-intervenidos quirúrgicamente.

Hipótesis Nula

La radioterapia externa con fraccionamiento alterado de manera adyuvante o complementaria con o sin quimioterapia no beneficia la supervivencia de los pacientes con cáncer de vesícula biliar incidental sin ser re-intervenidos quirúrgicamente.

Hipótesis Alternativa

La radioterapia externa con fraccionamiento alterado de manera adyuvante o complementaria con o sin quimioterapia beneficia la supervivencia de los pacientes con cáncer de vesícula biliar incidental sin ser re-intervenidos quirúrgicamente A los que solo reciben radioterapia o solo reciben quimioterapia.

4. Objetivos

Objetivo principal:

Analizar la supervivencia global (SG), de los pacientes con Cáncer de Vesícula Biliar Incidental, no re-intervenidos quirúrgicamente que recibieron radioterapia externa con fraccionamiento alterado con o sin quimioterapia concomitante de Enero de 1999 a Diciembre del 2011. En el Instituto Nacional de Cancerología México

Objetivos secundarios :

Analizar las variables ligadas a supervivencia; edad, género, estadio clínico, histopatología, sintomatología preponderante, índice de masa corporal, y los marcadores tumorales antígeno carcinoembrionario (ACE) y antígeno carbohidratado CA 19-9.

METAS :

- Obtención de grado.
- Publicación de artículo.

Productos a obtener : Tesis y artículo para su publicación.

5. Justificación

Importancia Social:

El cáncer de vesícula biliar es una enfermedad relativamente rara, pero con un pronóstico sombrío¹²⁹. La cirugía se mantiene como la única posibilidad de curación para los tumores resecables¹³⁰. Aun así, después de una resección completa, las tasas de recurrencias loco-regionales son elevadas. Por lo que existe un considerable interés en la exploración del beneficio probable de los tratamientos adyuvantes con radioterapia o quimioterapia, a causa de la rareza de esta patología, el beneficio del tratamiento adyuvante no se encuentra bien establecido¹³¹. Solo modelos de predicción¹³², y pequeños estudios han sido reportados en la literatura, algunos de los cuales parecen indicar un potencial beneficio de radioterapia y/o quimioterapia

Aportación Científica:

En la ausencia de ensayos clínicos, aleatorizados, controlados, a gran escala, difíciles a realizar, dada la incidencia baja del cáncer de vesícula biliar, y por ende la problemática de reclutamientos adecuados, varios pequeños estudios retrospectivos han sido publicados, en la mayoría, con recomendaciones de tratamiento adyuvante con radioterapia y/o quimioterapia extrapolados de estudios de carcinomas pancreáticos y/o de conductos biliares¹³², existiendo evidencia, que el patrón de falla del cáncer de vesícula biliar difiere al compararse con el colangiocarcinoma¹³⁴. En México, existen pocos trabajos publicados al día de hoy sobre el cáncer de vesícula biliar, todos ellos retrospectivos con diversos enfoques; epidemiológico, patología pos mortem, y cirugía como tratamiento único, con supervivencia global de 6 meses^{129,130,133}. Este trabajo sería el primero en la categoría de adyuvancia, en pacientes con cáncer de vesícula biliar incidental, no re-intervenidos, tratados con radioterapia externa con o sin quimioterapia.

6. Material y métodos

6.1 *Diseño del estudio:*

Estudio Retrospectivo Observacional Analítico Longitudinal.

6.2 *Período y lugar donde se desarrolló el proyecto:*

Estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México en el período del mes de Enero 1999 al mes de Diciembre de 2011

6.3 *Universo y muestra:*

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar incidental operados en el Instituto Nacional de Cancerología / México, o fuera de la Institución (FINC), que hayan sido evaluados en sesión interdepartamental o Unidad Funcional y no fuesen candidatos a re-intervención quirúrgica, y que hayan recibido radioterapia adyuvante o complementaria con o sin quimioterapia del mes de Enero de 1999 al mes de Diciembre de 2011.

6.4 *Criterios de Inclusión:*

- Diagnóstico de cáncer de vesícula biliar incidental.
- Tratamiento quirúrgico previo con colecistectomía.
- ECOG 0 a 3.
- Ambos géneros.
- Edad mayor a 18 años.
- Expediente completo al momento de realizar la base de datos (historia clínica, reporte histopatológico y memoria física de tratamiento con radioterapia / hoja amarilla).
- No haber sido tratado previamente, con radiaciones ionizantes a nivel pancreato-biliar.
- Evaluados en sesión inter-departamental o Unidad Funcional

6.5 *Criterios de exclusión:*

- Pacientes menores de 18 años.
- Haber recibido radiaciones ionizantes a nivel pancreato-biliar.
- Expediente clínico incompleto.
- Diagnóstico otro que cáncer de vesícula biliar

6.6 *Procedimiento:*

Revisión de los siguientes elementos:

- Expedientes físicos y electrónicos.

- Memoria física de tratamiento con radioterapia.
Sistema operativo THERPAC, Canada Ltd y Eclipse, Varian, U.S.A versión 7.0. como registro electrónico del tratamiento con radioterapia.

6.7 Recursos materiales:

- Equipo de cómputo del Instituto Nacional de Cancerología México, para la recolección de datos y revisión de expediente electrónico en el sistema INCANET versión 2.0.2.208 y tratamiento de imágenes (PACS).
- Archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología México para la revisión del expediente físico.
- Equipo de cómputo personal para redacción, análisis y emisión de resultados.
- Programa estadístico IBM SPSS statistics, versión 20.0. para realizar el análisis estadístico.
- Sistema operativo Microsoft Excel 2016 para recolección de datos.
- Sistema operativo Microsoft Word 2016 para elaboración y redacción de protocolo y resultados.
- Búsqueda electrónica y selección de artículos científicos relacionados con cáncer de vesícula biliar en PubMed, Medscape, EBSCO, Cochrane y Scielo realizada con Google Chrome Versión 61.0.3163.100.

7. Consideraciones éticas

Esta investigación se apega a los siguientes lineamientos:

- Declaración de Helsinki.
- Reglamento de la Ley General de Salud/Secretaria de Salud; Titulo Segundo, Artículo 17: Investigación de Riesgo Mínimo.
- Por ser un estudio retrospectivo, el análisis de datos, no implica riesgo para los pacientes, y no necesita consentimiento informado.

8. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa IBM SPSS statistics, versión 20.0.

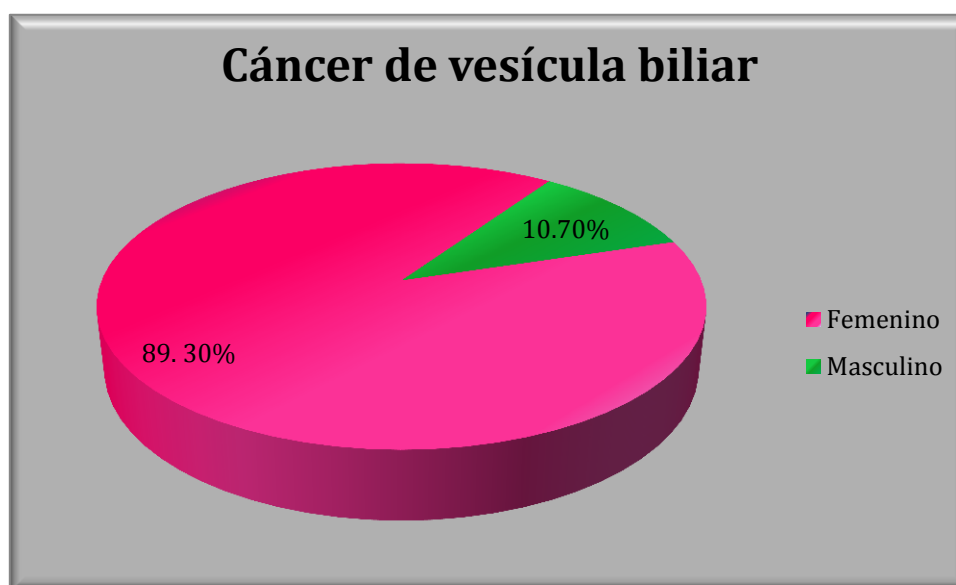
Se efectuó un análisis de regresión logística univariado, y regresión de Cox, con todas las variables colectadas en relación a supervivencia, las curvas de Kaplan-Meier fueron realizadas en funciones de supervivencia, y las determinaciones de comparaciones globales, se llevaron a cabo a través de las pruebas de Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) y Tarone Ware.

9. Resultados

9.1 Estadística descriptiva

Se identificó un total de 28 pacientes (100%), con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar incidental, de los cuales 27 pacientes (96.4%), fueron intervenidos de colecistectomía simple fuera del Instituto Nacional de Cancerología, y solo 1 paciente (3.6%) dentro de la Institución.

El género se distribuyó de la siguiente manera: sexo femenino 25 pacientes (89%), sexo masculino 3 pacientes (10.70%).



La edad tuvo una mediana de 64 años (rango 40-76) El total de pacientes, fue dividido en 2 grupos de edad; de 40 años a 69 años (21 pacientes 75%), y > de 70 años (7 pacientes 25%).

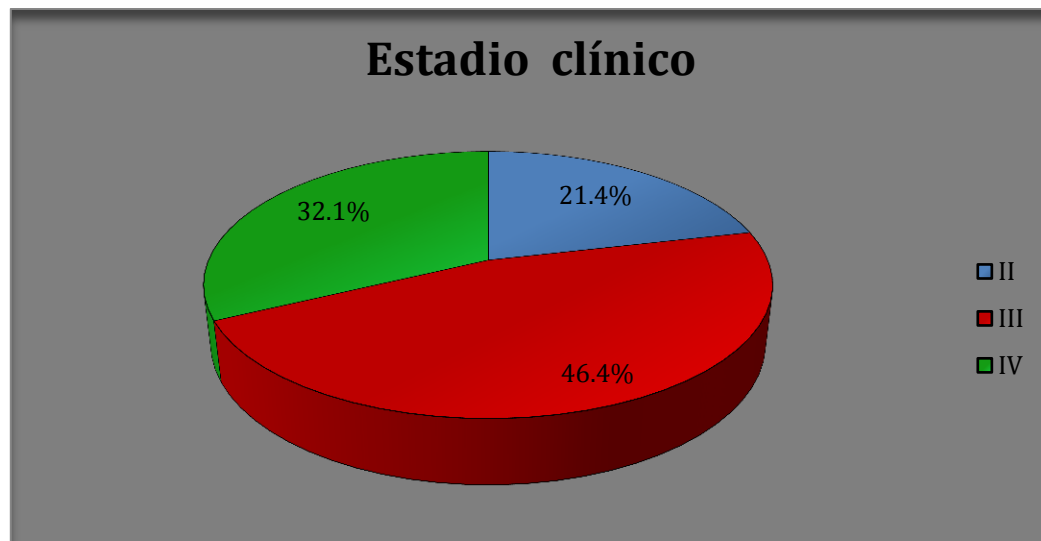
El estado funcional de los pacientes valorado por la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), y descrita fue de: **0**, 16 pacientes (57.1%), **1**, 4 pacientes (14.3%), **2**, 2 pacientes (7.1%), **3**, 1 paciente (3.6%), existiendo 5 pacientes (17.9%) en los cuales no fue detallado.

ECOG (%)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	5	17.9	17.9	17.9
0	16	57.1	57.1	75.0
Válidos 1	4	14.3	14.3	89.3
2	2	7.1	7.1	96.4
3	1	3.6	3.6	100.0
Total	28	100.0	100.0	

El reporte histopatológico fue de adenocarcinoma en 28 pacientes (100%); bien diferenciado 2 (7.1%), moderadamente diferenciado 13 (46.4%), poco diferenciado 5 (17.9%), y adenocarcinoma NOS 8 (28.6%).

El estadio clínico (EC), de los pacientes, de acuerdo con la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7ª edición fue; EC I (0 pacientes 0%), EC II (6 pacientes 21.42%), EC III (13 pacientes 46.42%), EC IV (9 pacientes 32.14%).



El Índice de Masa Corporal (IMC), registrado al ingreso de los pacientes, fue como sigue; número de registros 27 pacientes (96.4%): IMC >18 y <25 peso recomendable (11 pacientes 39.2%), >25 y >29.9 sobrepeso (10 pacientes 35.7%), y >30 obesidad (6 pacientes 21.4%).

El dolor abdominal, como síntoma preponderante, fue registrado en 19 pacientes (67.8%), de los cuales lo manifestaron 16 pacientes (57.1%), y fue negado en 3 pacientes (10.7%).

El inicio de la sintomatología fue registrado, desde el inicio de esta, hasta el inicio de la radioterapia con o sin quimioterapia y efectuándose cortes a los 3 meses; 4 pacientes (14.2%), 6 meses; 3 pacientes (10.7%), > 6 meses; 6 pacientes (21.4%).

Se analizaron los marcadores tumorales séricos, solicitados al ingreso de los pacientes al Instituto Nacional de Cancerología en función del requerimiento del médico, que valora al paciente por primera vez; Antígeno Carcinoembrionario (ACE) 16 pacientes (57.1%), con los siguientes valores de corte <10 ng/ml y > 10 ng/ml, y el Antígeno carbohidratado (CA 19-9) 17 pacientes (60.7%) con los siguientes valores de corte <30 UI, y > 30 UI.

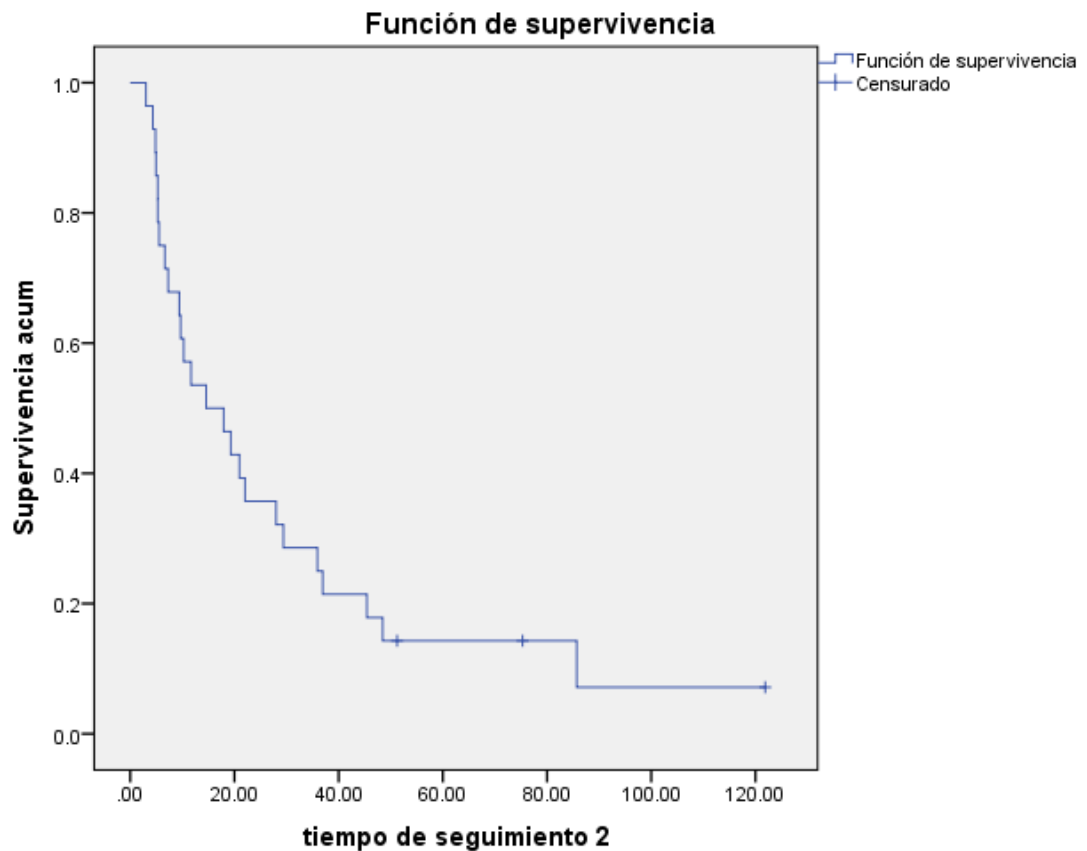
El tratamiento adyuvante o complementario se llevó a cabo con radioterapia externa; previa simulación 2-D (1999-2005), y virtual 3-D, Varian, U.S.A (2006-2011), en acelerador lineal, energía de 15 MV, técnica isocéntrica de campos opuestos, teniendo como blanco, el tumor o lecho tumoral y las áreas ganglionares asociadas (relevos primarios: ganglio cístico, y pericoledocianos, relevos secundarios: hepáticos comunes y pancreático-duodenales, celiacos, mesentéricos superiores y para-aórticos), en 2-D (1999-2005) conformados con bloques de Cerrobend, y en 3-D (2006-2011) conformados con sistema de multi-hojas, la planeación en 2-D, fue llevada a cabo en sistema THERPac, Canada Ltd, y en 3-D en sistema Eclipse, Varian, U.S.A versión 7.0.

El fraccionamiento utilizado fue; dosis total de 35.5 Gy / 14 fracciones / 10 días de protractión en 28 pacientes (100%). La quimioterapia fue administrada bajo el régimen concomitante (durante la radioterapia) de 5-Fluorouracilo (5 Fu) 800 mg x M² en infusión continua de 5 días (días 1-5) + Cis-diamino-chloroplatino (CDDP) 75 mg x M² (día 1), un total de 17 pacientes (60.7%) recibieron radioterapia externa de manera exclusiva, y 11 pacientes (39.3%), recibieron radioterapia externa + quimioterapia concomitante.

9.2 Estadística analítica

La mediana de supervivencia global, para los 28 pacientes (100%), fue de 14.587 meses IC95% (2.874-26.300), con una mediana de seguimiento de 23 meses (rango 3-98 meses).

El porcentaje de supervivencia global, fue de 35%,15%,10% y 5%; a 1,3, 5, y 8 años respectivamente.



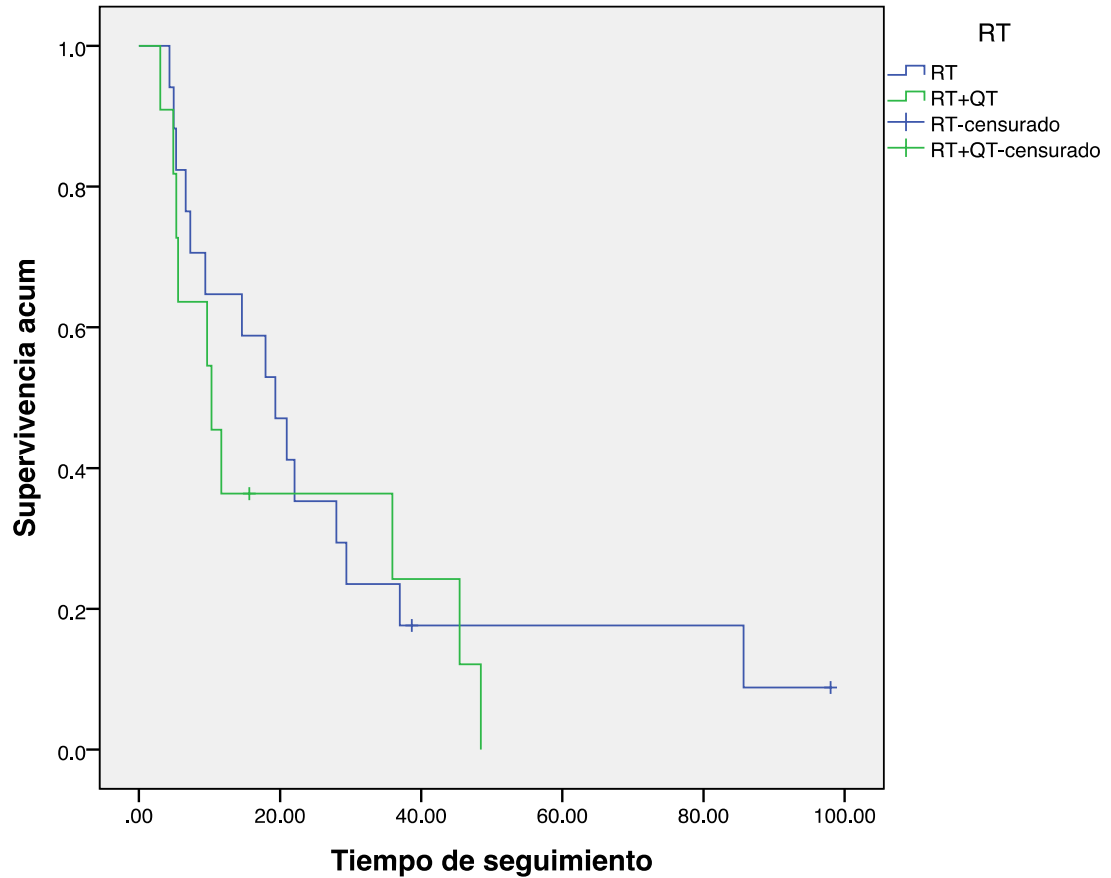
Kaplan-Meier

La mediana de supervivencia de acuerdo al tratamiento fue en el grupo de radioterapia sola (17 pacientes) de **19.318** meses IC95% (10.749-27.888), y en el grupo de radioterapia + quimioterapia (11 pacientes) de **10.283** meses IC95% (3.308-25.866) P= **.481** NS

Resumen del procesamiento de los casos

RT	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
RT	17	15	2	11.8%
RT+QT	11	10	1	9.1%
Global	28	25	3	10.7%

Funciones de supervivencia



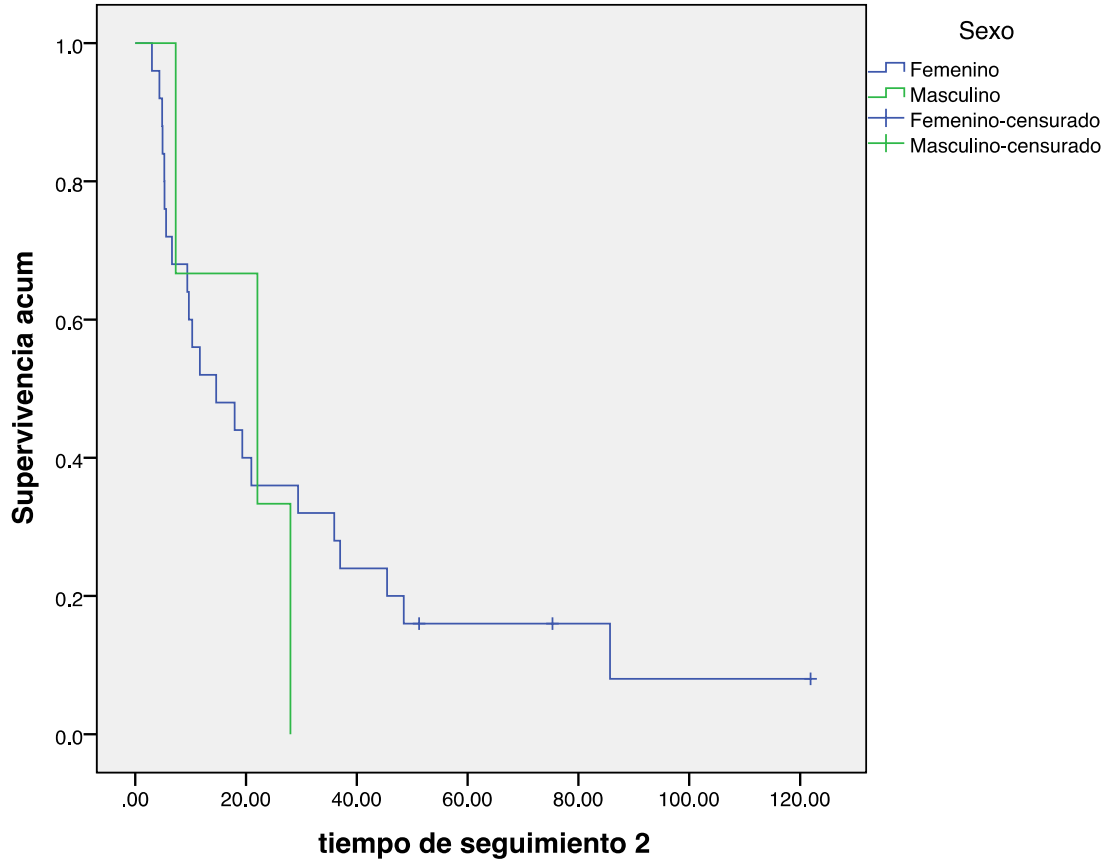
En cuanto a género, la mediana de supervivencia fue para el sexo femenino (25 pacientes 89.285%) de **14.587** meses IC95% (2.094-27.080), en tanto que para el sexo masculino (3 pacientes 10.714%) de **22.04** meses IC95% (.000-45.653).

Chi-cuadrado Breslow $P=.031$ **Significativo**, Tarone Ware $P= .004$ **significativo**.

Resumen del procesamiento de los casos

Sexo	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
Femenino	25	22	3	12.0%
Masculino	3	3	0	0.0%
Global	28	25	3	10.7%

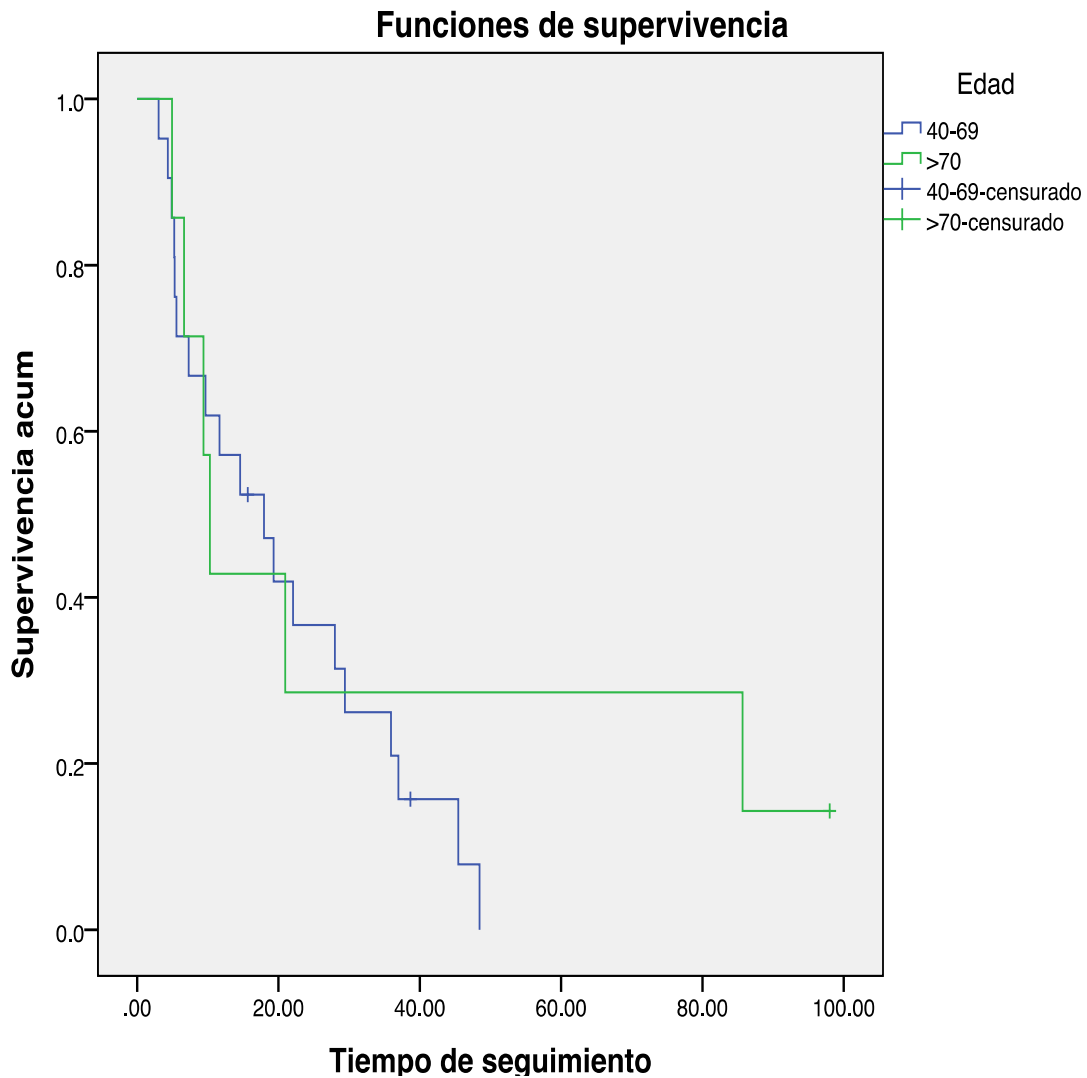
Funciones de supervivencia



La mediana de supervivencia relacionada a los grupos de edad, fue de **17.938** meses IC95% (7.112-28.765) para el grupo de 40-69 años, y de **10.283** meses IC 95% (8.007-12.560) P= **.428** no significativo (NS).

Resumen del procesamiento de los casos

Edad	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
40-69	21	19	2	9.5%
>70	7	6	1	14.3%
Global	28	25	3	10.7%



Histopatológicamente, de acuerdo al grado de diferenciación, las medianas de supervivencia fueron:

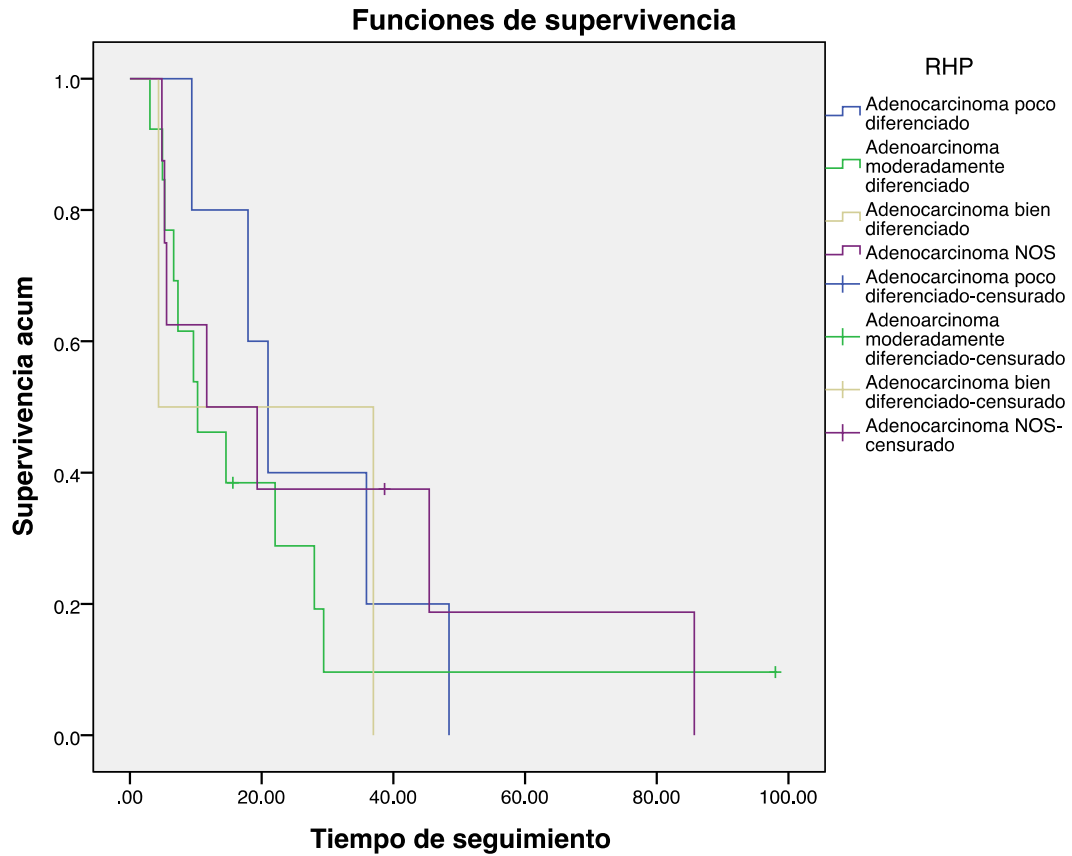
Adenocarcinoma poco diferenciado (5 pacientes 17.9%) **20.961** meses IC95% (14.471-27.451).

Adenocarcinoma moderadamente diferenciado (13 pacientes 46.4%) **10.283** meses IC95% (1.718-18.848).

Adenocarcinoma bien diferenciado (2 pacientes 7.1%) **4.337** meses.

Adenocarcinoma NOS (8 pacientes 28.6%) **11.663** meses IC95% (0.000-30.742).

Chi Cuadrado P= **.516** NS



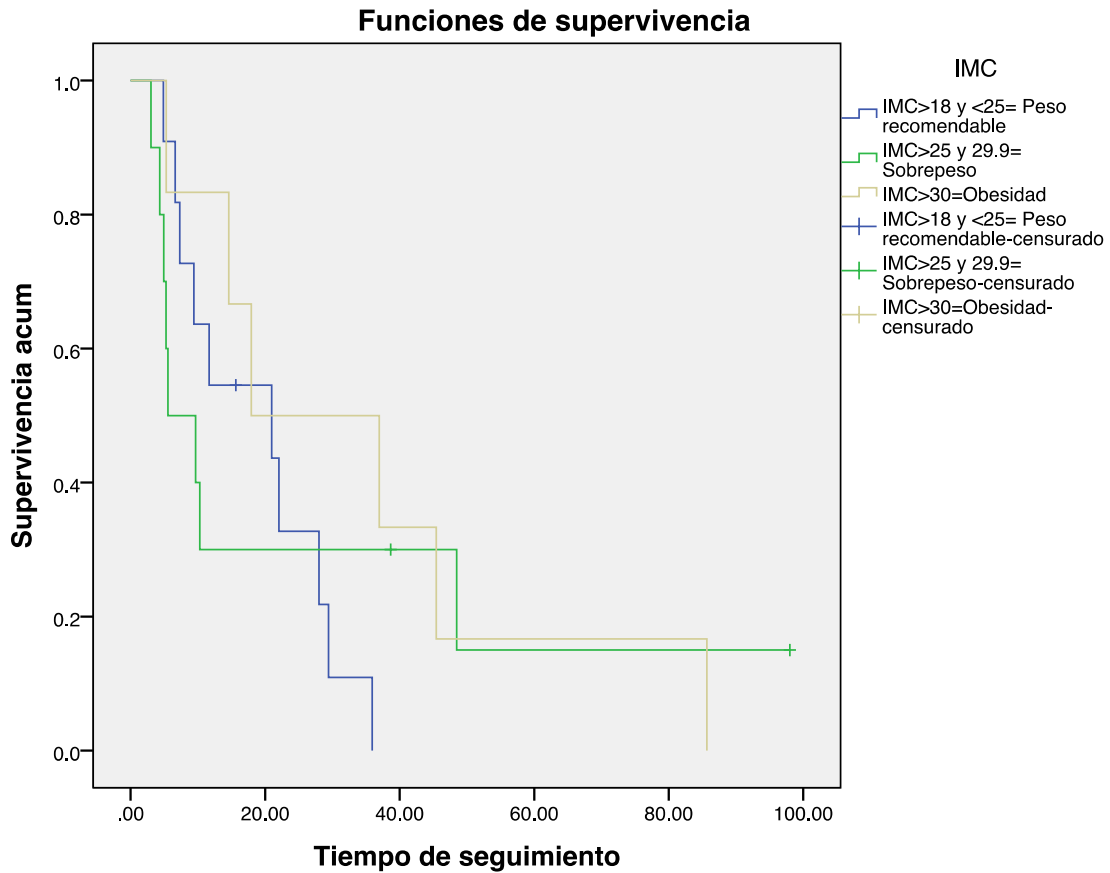
El índice de masa corporal (IMC), mostró, las medianas de supervivencias siguientes:

IMC >18 y <25 (11 pacientes 39,2%) **20.961** meses IC95% (3.423-38.499).

IMC >25 y <29.9 (10 pacientes 35.7%) **5.552** meses IC95% (0.000-12.374).

IMC >30 (6 pacientes 21.4%) **14,587** meses IC95% (0.000-44.792).

P= **.428** NS



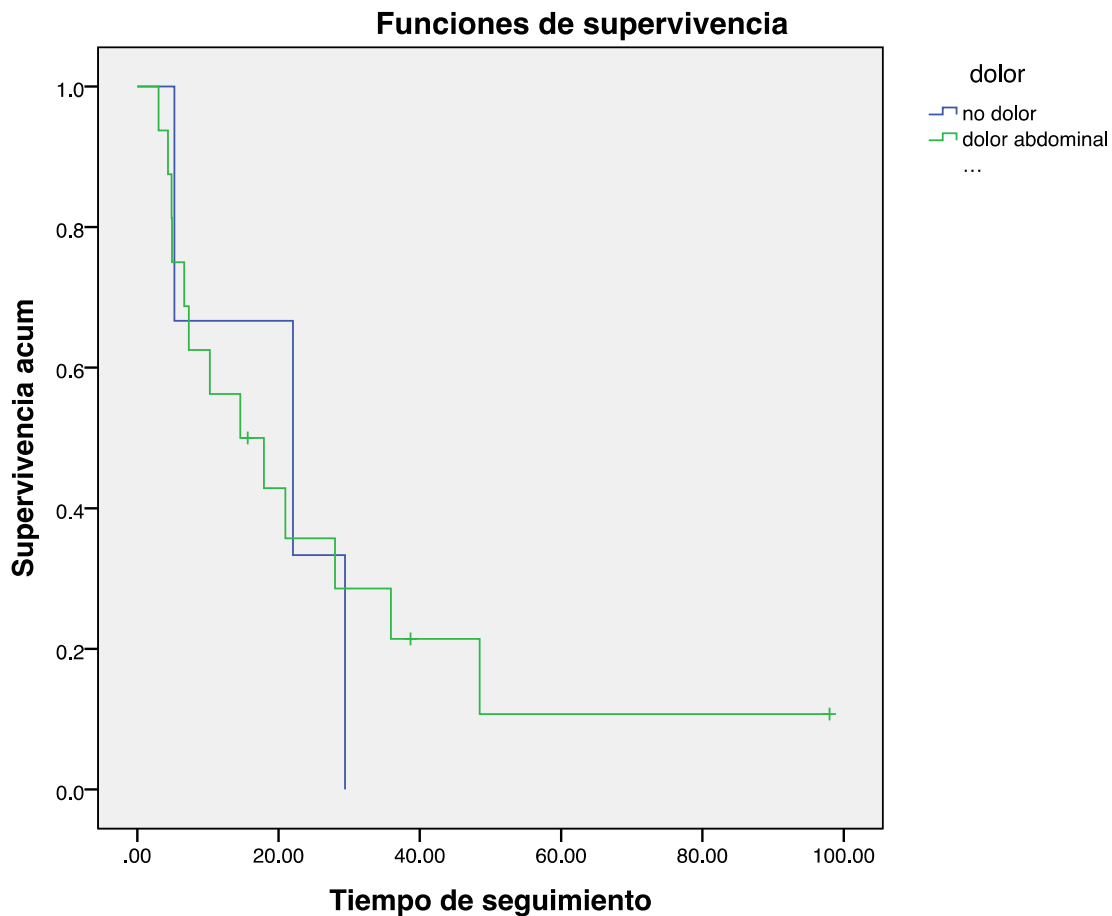
El dolor abdominal su presencia o ausencia, demostró las medianas de supervivencia siguientes:

Presencia de dolor abdominal (16 pacientes 57.1%) **14.587** meses IC95% (0.584-28.591).

Ausencia de dolor abdominal (3 pacientes 10.7%) **22.04** meses IC95% (0.000-48.912).

Chi-cuadrada Breslow P= **.047** significativo

Tarone-Ware P= **.001** significativo



El inicio de la sintomatología hasta el inicio de la radioterapia, de acuerdo a los tres grupos mostró las siguientes medianas de supervivencia:

3 meses (4 pacientes 14.2%) **SV 7.294** meses IC95% (0.000-23.006).

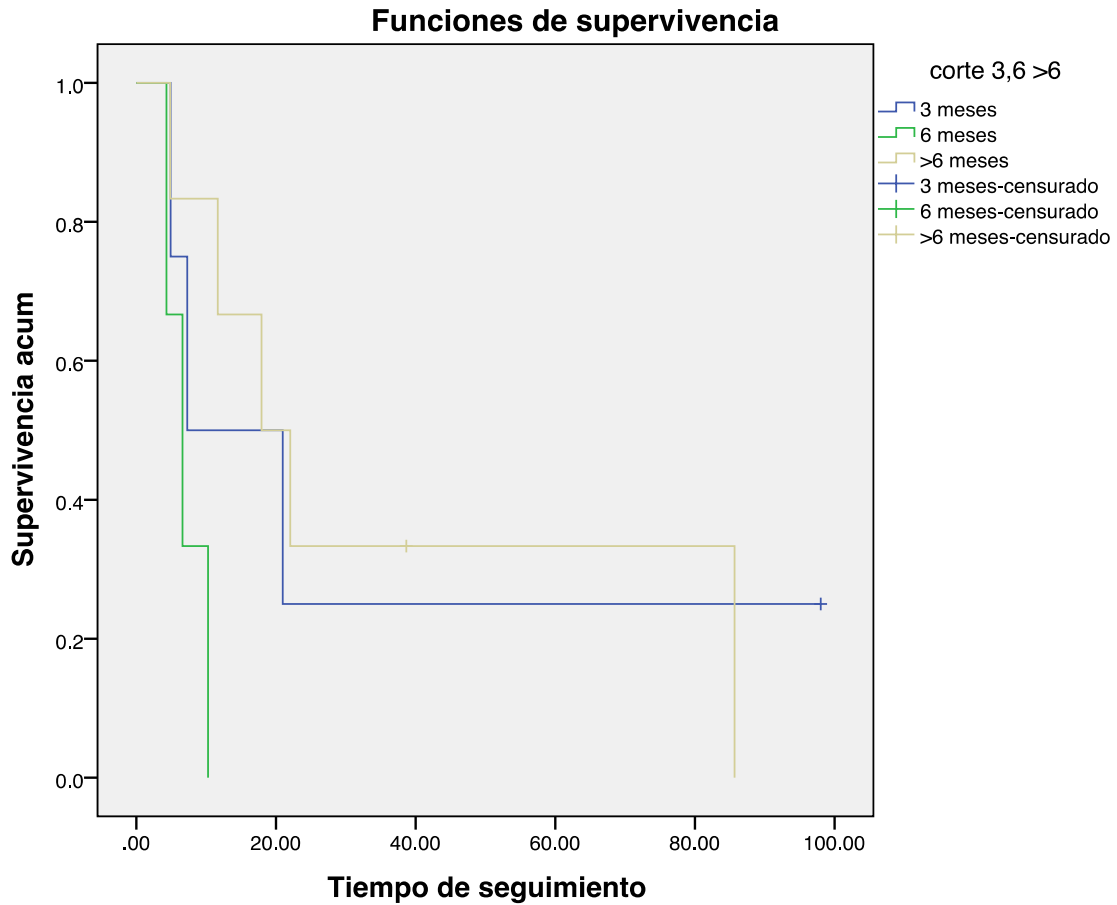
6 meses (3 pacientes 10.7%) **SV 6.637** meses IC95% (2.956-10.317).

>6 meses (6 pacientes 21.4%) **SV 17.938** meses IC95% (5.477-30.399).

P=.**094** NS

Resumen del procesamiento de los casos

corte 3,6 >6	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
3 meses	4	3	1	25.0%
6 meses	3	3	0	0.0%
>6 meses	6	5	1	16.7%
Global	13	11	2	15.4%



Los marcadores tumorales séricos, demostraron las siguientes medianas de supervivencia;

Antígeno carcinoembrionario (ACE):

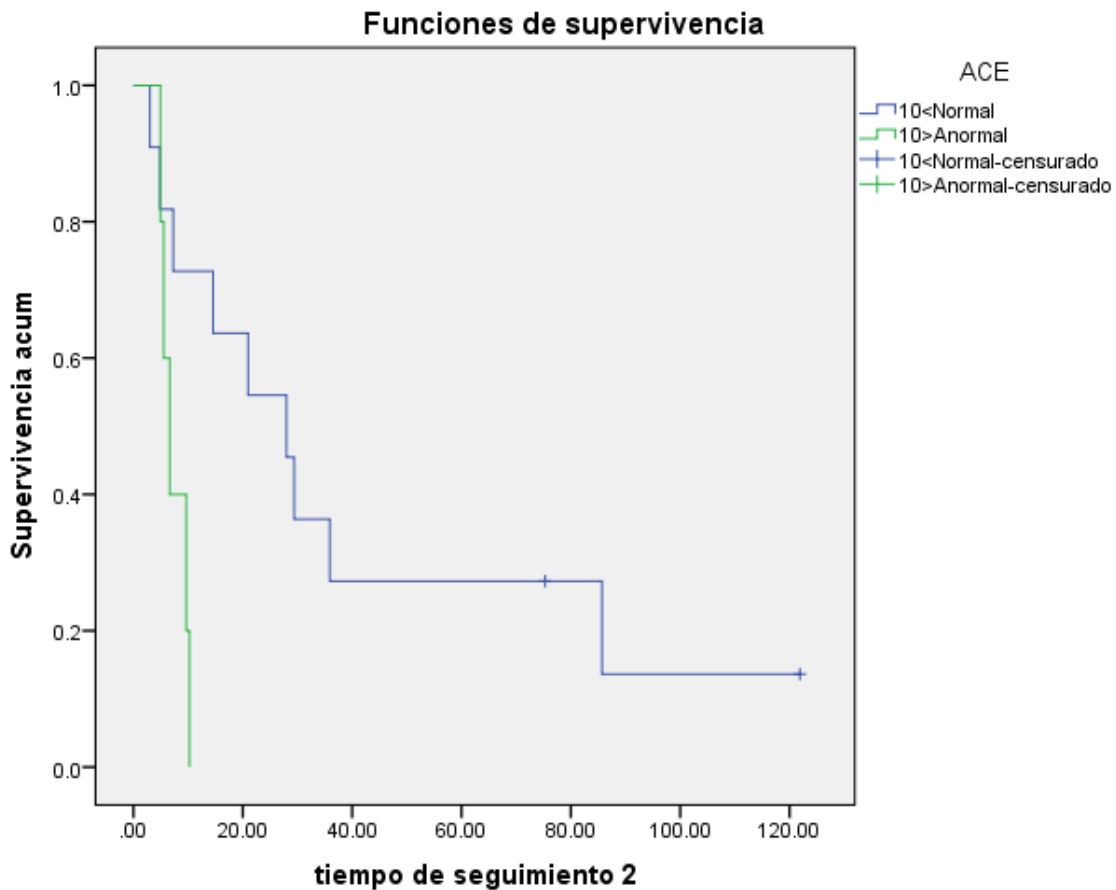
<10 (11 pacientes 39.2%) **27.992** meses IC95% (12.005-43.979).

>10 (5 pacientes 17.9%) **6.637** meses IC95% (4.309-8.964).

Log Rank (Mantel-Cox) P=**.015** **significativo**

Resumen del procesamiento de los casos

ACE	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
10<Normal	11	9	2	18.2%
10>Anormal	5	5	0	0.0%
Global	16	14	2	12.5%



El antígeno carbohidratado CA 19-9, demostró las siguientes supervivencias:

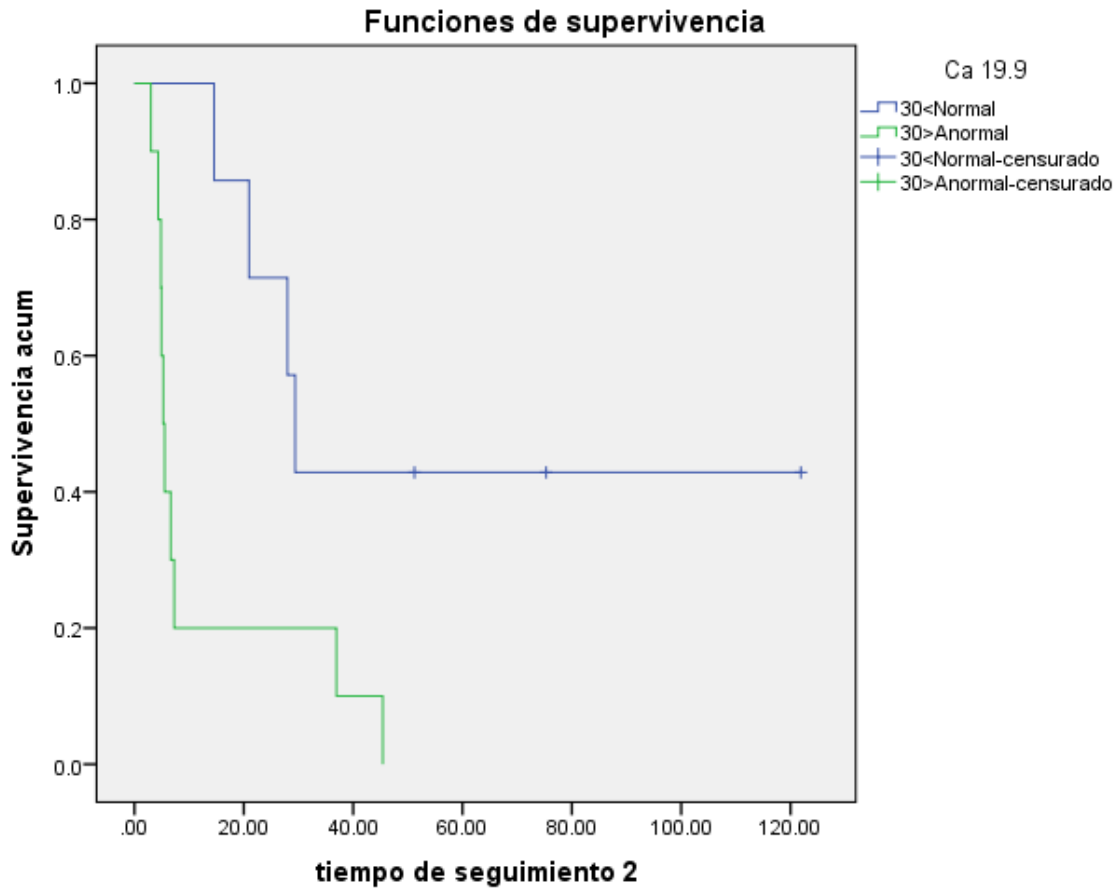
<30 (7 pacientes 28%) **29.405** meses IC95% (25.779-33.030)

>30 (10 pacientes 35.71%) **5.257** meses IC95% (4.289-6.224).

Log Rank (Mantel-Cox) P= **.010** **significativo**

Resumen del procesamiento de los casos

Ca 19.9	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
30<Normal	7	4	3	42.9%
30>Anormal	10	10	0	0.0%
Global	17	14	3	17.6%



Kaplan-Meier

ACE y CA 19-9

Al valorar a los pacientes en los cuales se realizaron los dos marcadores tumorales, las siguientes medianas de supervivencia se encontraron:

ACE < 10 y CA 19-9 < 30 (5 pacientes 17.85%) **27.992** meses IC95% (12.896-43.087).

ACE < 10 y CA 19-9 >30 (3 pacientes 10.7%) **4.862** meses IC95% (1.918-7.807).

ACE >10 y CA 19-9 >30 (3 pacientes 10.7%) **5.552** meses IC95% (4.553-6.551).

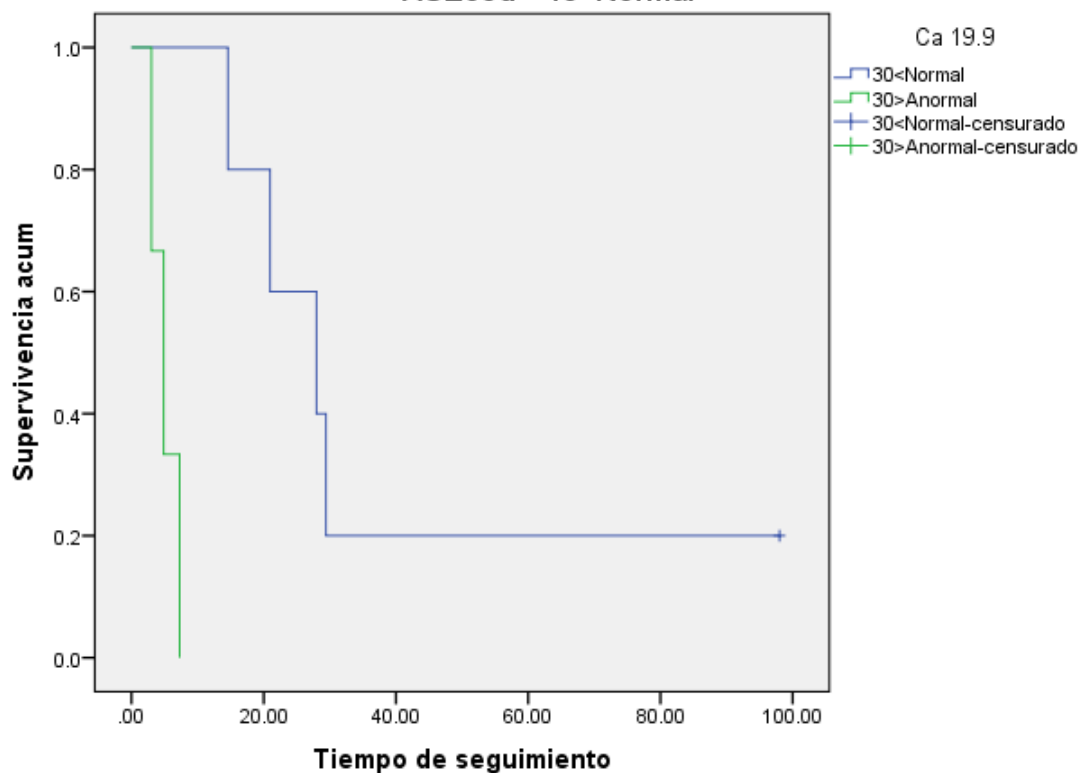
Log Rank (Mantel-Cox) comparaciones globales P= **.004 significativo**

Resumen del procesamiento de los casos

ACE	Ca 19.9	N° total	N° de eventos	Censurado	
				N°	Porcentaje
	30<Normal	5	4	1	20.0%
10<Normal	30>Anormal	3	3	0	0.0%
	Global	8	7	1	12.5%
10>Anormal	30>Anormal	3	3	0	0.0%
	Global	3	3	0	0.0%
Global	Global	11	10	1	9.1%

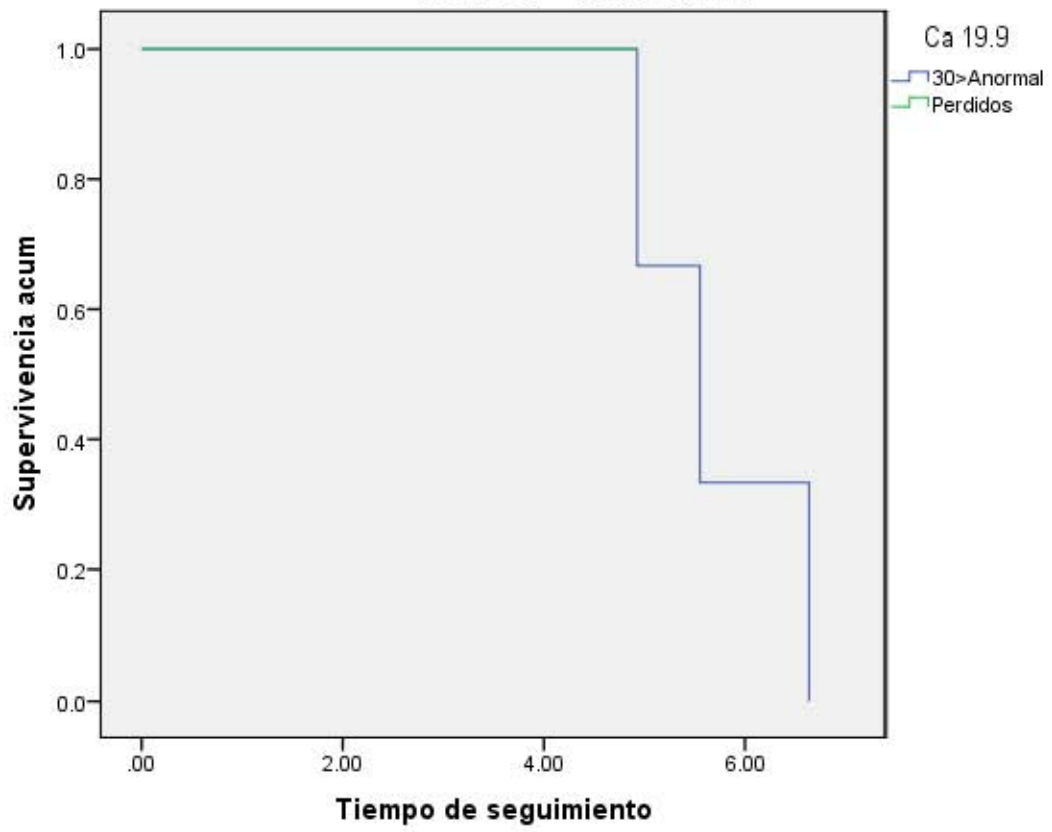
Funciones de supervivencia

ACEcod = 10<Normal



Funciones de supervivencia

ACEcod = 10>Anormal



10. Discusión

Panorama mundial

El cáncer de vesícula biliar, es entre las neoplasias del tracto biliar, la más común en el mundo entero¹³⁵. Varios estudios han comparado la diversidad de esta patología en diferentes partes del mundo, con una variabilidad en cuanto a razas, etnias, y distribución por género^{136, 137, 138}.

En las últimas publicaciones no se ha evaluado de manera extensa, las diferencias en la presentación, tratamiento y supervivencia dentro de instituciones en diferentes países. El estudio de Jean M Butte y col¹³⁹ llevado a cabo en tres cohortes, de tres instituciones y países diferentes; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC, New York, E.U.A.), Yokohama City University (YCU, Yokohama, Japón) y Fundación Arturo López Pérez (FALP, Santiago de Chile, Chile), la población total incluyó 261 pacientes, la mediana de edad fue de 63 años (rango 28-91), la proporción de mujeres fue de 63.1% en MSKCC, de 80% en el FALP, y de 54.3% en YCU, la cual tuvo un ratio cercano a 1 ($p= 0.005$), la mediana de edad de presentación fue de 66 años (rango 28-90) en el MSKCC, de 69 años (rango 48-85) en YCU, y de 57 años (rango 41-91), en la FALP siendo la más joven. Este estudio confirmó los hallazgos de reportes previos, que en general la tasa de CBV en mujeres es casi dos veces la de los hombres, tanto en Chile como en E.U.A, pero no en Japón^{135, 137, 140}.

Situación diferente en nuestro análisis de los pacientes en el Instituto Nacional de Cancerología, en el que si bien la edad tuvo una mediana de 64 años (rango de 40-76) y es prácticamente similar a lo reportado en este estudio, en MSKCC y YCU, a diferencia de lo reportado para FALP, Chile de 57 años. La tasa de presentación en mujeres, respecto a la de los hombres es prácticamente 9:1 (89.28% vs 10.71%), en nuestra serie, y se acerca a la de Japón 2-6 veces más en mujeres que en hombres¹⁴⁰.

La histología más frecuente fue adenocarcinoma en el 91.5% de los casos, en nuestra serie fue del 100%.

En cuanto al estadio clínico para la cohorte entera fue EC I-II (175 pacientes 67%), EC III-IV (74 pacientes 28.4%), y no clasificables 12 pacientes (4.6%). Por Institución EC I-II MSKCC (95 pacientes 73.1%), YCU (33 pacientes 71.1%), y FALP (47 pacientes 55.3%) ($p= 0.001$), para los estadios clínicos avanzados III-IV, FALP tuvo la proporción más alta (28 pacientes 32.9%) ($p=<0.001$), en contraste con nuestra serie, la cual reporta hasta 78.56% en EC III-IV y solo el 21.42% en EC II.

Los resultados de supervivencia finales, del estudio, en una base estrictamente quirúrgica, y el cual presentó un menor porcentaje de estadios avanzados, comparativamente con nuestra serie, la mediana de supervivencia enfermedad-específica (DSS) fue de 16.97 meses, (rango 1-117 meses). En contraste con la mediana de DSS de los pacientes tratados con intento curativo (resecciones R0) el cual fué de 25.4 meses (rango 1-117 meses). Sin embargo, aquellos pacientes que no fueron sometidos a cirugía/ re-intervención, como es el caso de nuestra serie, la mediana de DSS fue de 9 meses (rango 1-55 meses); MSKCC mediana de 11.8 meses (rango 2-48 meses), FALP mediana de 8.5 meses (rango 1-55 meses), y YCU mediana de 8.3 meses (rango 1-17 meses) y que demuestran la agresividad de esta patología.

El rol de radioterapia de manera adyuvante en el CVB no ha sido bien establecido, varios autores han señalado en diversos reportes del posible beneficio de la radioterapia en su modalidad de adyuvancia en el CVB, la gran mayoría de estos estudios son pequeños (n <100 pacientes), no aleatorizados, y en los cuales la mayor de las veces se incluyeron diversas neoplasias; CVB, colangiocarcinoma, extrahepáticas o intrahepáticas^{107,148}, por lo que a su vez el poder determinar la utilidad de esta, en el CVB es muy limitada, sin embargo hay que añadir que el diseño y la realización de estudios prospectivos aleatorizados controlados, es particularmente un reto, debido a la rareza de esta neoplasia, y los estudios retrospectivos resultan problemáticos en interpretar dado que los grupos de pacientes tratados con radioterapia, tienen perfiles clínico-patológicos distintos a los no tratados, y las comparaciones retrospectivas de poblaciones de pacientes tratados contra los no tratados pueden confundir las indicaciones. Es de resaltar que en prácticamente todos los estudios, el haber recibido radioterapia, es un indicador de enfermedad más avanzada. En estas circunstancias es difícil el realizar comparaciones, a pesar de análisis multivariados. Y se intenta a través de análisis de regresión logística llegar a conclusiones, como el análisis de Hyder y Cols¹⁴⁹ efectúan una de las revisiones mas grandes al día de hoy, en el que a través de la base de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) E.U.A., definen la utilización de la radioterapia adyuvante en pacientes que hayan sido sometidos a cirugía con intento curativo para el CVB, identificaron 5,011 pacientes los cuales fueron llevados a resección entre 1988 y 2009, con una mediana de edad de 72 años, 73.4% mujeres, 66.2% con tumores moderadamente a poco diferenciados y 19.1% con metástasis ganglionares, la mayoría de los pacientes (75%) tenía enfermedad localizada, y un total de 899 pacientes (17.9%) recibió radioterapia, los factores asociados con la administración de radioterapia, fueron; edad joven, extensión tumoral > de la serosa, tumores poco a moderadamente

diferenciados y metástasis ganglionar. La mediana de supervivencia y a 1 año, fue de 15 meses y 59.0% respectivamente, concluyen con su modelo de análisis, que a pesar de tumores más avanzados la radioterapia adyuvante de manera independiente, fue asociada con una mejor supervivencia a 1 año $P < .001$, pero no a 5 años $P .50$, siendo este un beneficio a corto plazo, que se disipa con el tiempo.

El otro gran análisis pertenece a Hoehn y Cols¹⁵⁰, los cuales utilizan la base de datos nacional de cáncer del American College of Surgeons, (cabe remarcar que este sistema capta el 70% de todas las neoplasias en los E.U.A.), para identificar pacientes resecados de CVB; de 1998 a 2006, estadios patológicos del 1-3 ($n = 6690$), y comparan tres grupos; aquellos pacientes tratados con solo cirugía (Qx) 5261 (78.6%), cirugía + quimioterapia adyuvante (QTA) 417 (6.2%) y cirugía + radio-quimioterapia adyuvante (RQTA) 1012 (15.1%), sus resultados demostraron: medianas de edad de 74 años, 67 años, y 66 años, para los grupos de Qx, QTA y RQTA respectivamente, el análisis de supervivencia (SV), indicó que los pacientes que recibieron QTA tuvieron una SV menor, mientras que la de los grupos de QX y RQTA fue similar $P < 0.001$, demostrándose esta misma tendencia en el análisis de sub-grupos, en particular con los pacientes con ganglios negativos (N0) $P < 0.001$, al valorar únicamente los pacientes con ganglios positivos (N+), la RQTA demostró mejoría en la SV, al compararse con QX y QTA $P < 0.001$, los pacientes con márgenes ya fuesen positivos o negativos, no tuvieron diferencia alguna en la SV. El análisis multivariado reveló que la RQTA fue asociada de manera independiente con una mejoría en la SV (HR 0.77), así mismo la QTA no tuvo influencia en la SV. Los factores que de manera independiente se asociaron con una SV inferior fueron; una edad mayor, estatus de portador de seguro de gastos médicos Medicare, presencia de comorbilidades, márgenes quirúrgicos positivos, ganglios positivos y estadio de la enfermedad avanzada. El análisis multivariado basado en el estado ganglionar demostró una vez mas de manera independiente en la RQTA una mejoría en la SV para los pacientes N+ (HR 0.64), mientras que la QTA no, pacientes con N0 tuvieron una SV inferior si recibieron QTA (HR 2.17), En este análisis la QTA no mejoró el desenlace de la mayoría de los pacientes con CVB, esto en acuerdo con la literatura^{12.13}. De hecho la QTA, fue asociada de manera frecuente con una SV inferior comparada con Qx sola, particularmente para los pacientes N0. No es claro como esto podría representar un efecto adverso de la QTA. Fuera de esto los regímenes actuales de QTA no parecen mejorar la SV de manera significativa. Finalmente concluyen que pacientes con estadio patológico 1-3 pueden beneficiarse con RQTA, donde los pacientes con enfermedad N+ parecen los mas idóneos a mejorar su SV si reciben RQTA, y dentro del grupo de pacientes con estatus ganglionar

desconocido, la RQTA se asoció con mejoría en la SV para aquellos con tumores T2-T3.

Estudios previos han demostrado que la litiasis vesicular, es un factor de riesgo importante en el CVB, y los pacientes con CVB debido a litiasis vesicular, este parece relacionado a la duración de la litiasis¹⁴², en Chile, y en la población de alto riesgo en los E.U.A., el principal factor de riesgo es la litiasis vesicular^{141,143}. En un estudio reciente de 4424 pacientes japoneses con CVB de Kayahara y cols¹⁴⁴. menos del 44.6%, de los pacientes fueron asociados con colelitiasis, y el 50% no tuvo un factor de riesgo obvio. Estos resultados se encuentran en línea con reportes previos mostrando una incidencia baja del CVB asociado a litiasis vesicular, este hecho combinado con las tasas altas de obesidad y dieta en grasas elevada de los países occidentales comparados con Japón¹⁴², podría tener su valor en las diferencias encontradas en el estudio de Butte. En nuestra serie fue de hasta del **53.57%** (15 pacientes), lo particular y de llamar la atención, es que solo se presentaron en mujeres, ningún paciente del sexo masculino tuvo litiasis.

Dieta y obesidad también contribuyen al riesgo de CVB, personas con una dieta alta en grasas parece tener un mayor riesgo de CVB, en contraste con aquellos que tienen una alta ingesta de pescado. Larsson y col, en su meta-análisis, el cual envolvió a 3288 casos, exploran el Riesgo Atribuible a la Población (PAR), para el cáncer de vesícula biliar, y estiman que el riesgo de CVB se incrementa con el Índice de Masa Corporal (IMC), con un 12% de CVB entre hombres, y de 30% entre mujeres que, podría ser atribuible a un exceso de peso (IMC >25 kg/m²), y los resultados finales demostraron un riesgo de CVB del 15% y 66% más alto entre aquellos con solo sobrepeso y obesidad (IMC>30 kg/m²) respectivamente. En nuestra revisión el **57.1%** de nuestros pacientes tenían sobrepeso y obesidad (**35.7%** y **21.4%**) respectivamente, solo el **39.2%** se encontraba dentro del peso recomendable.

Así mismo se identificaron diferencias en demografía, presentación, tratamiento quirúrgico y extensión de la enfermedad, y donde bien, que existieron diferencias modestas en supervivencia en toda la cohorte, estadísticamente la supervivencia enfermedad específica de los pacientes tratados con intento curativo, fue similar en los tres centros. En el análisis final solamente los factores relacionados a la extensión de la enfermedad fueron predictivos de manera independiente del desenlace en el paciente.

El dolor abdominal como síntoma principal, prácticamente es referido en todos los estudios de CBV, sin embargo, no ha sido explorado en cuanto a variable ligada a la supervivencia, en nuestra serie, al ser analizado demostró que los pacientes que presentan este síntoma tienen una mediana de supervivencia menor **14.587** meses, comparada con aquellos que no

presentaron este **22.04** meses, estadísticamente **significativo p=001**, este pudiese estar relacionado con la duración de la sintomatología, ya que cuando es menor a 3 meses, la mediana de supervivencia es de **7.294** meses, comparativamente cuando es > 6 meses y la supervivencia es **17.938** meses. P=.094 no significativo. Traduce probablemente la afección aguda vs la afección crónica, ligada a colelitiasis, aunque la exploración estadística se encuentra limitada por el escaso número de pacientes para poder tener una mejor perspectiva de esto.

La evaluación de los marcadores tumorales, específicamente en CVB es poco descrita, en el trabajo de Yu y col¹²³ analizan la combinación de ACE y CA 19-9, de manera preoperatoria a intento predictivo, en el CVB resecable donde incluyen 73 pacientes de Enero 2005 a Enero 2012, a los cuales dividen en tres grupos; Grupo I pacientes con elevación del ACE corte > 5 ng/ml, (10 pacientes 13.7%), Grupo II pacientes con elevación del CA 19-9 corte > 37U/ml (17 pacientes 23.3%), sin elevación del ACE, y Grupo III pacientes sin elevación del ACE y CA 19-9 (46 pacientes 63.0%), los estadios clínicos fueron; EC I y II (33 pacientes 45.20%), EC III N0 (7 pacientes 9.58%), EC III N1 (31 pacientes 42.46%), y EC IV (2 pacientes 2.73%), la mediana de supervivencia reportada fue para el Grupo I de 10 meses, Grupo II 22.3 meses y Grupo III 45.8 meses, con un porcentaje de supervivencia a 5 años del Grupo I 0%, Grupo II 12.2%, y Grupo III 42.8%.

En nuestra serie, tanto el ACE (corte >10 ng/ml), como el CA 19-9 (corte >30U/ml) tienen, un peso importante en la supervivencia de los pacientes una vez que se encuentran elevados si el ACE es < a 10ng/ml los pacientes tienen una mediana de supervivencia de **27.992 meses**, caso contrario, si este es >10ng/ml, la mediana de supervivencia cae drásticamente hasta **6.637 meses** P=.015 **significativo**, en cuanto al CA 19-9 demuestra características similares, ya que si se encuentra de manera individual <30U/ml la mediana de supervivencia es de 29.405 meses, y si es >30U/ml, la supervivencia se reduce de manera importante hasta 5.257 meses.

Si valoramos de manera simultánea los dos marcadores ACE + CA 19-9, las siguientes medianas de supervivencia se encontraron:

ACE < 10 y CA 19-9 < 30 27.992 meses

ACE < 10 y CA 19-9 >30 4.862 meses

ACE >10 y CA 19-9 >30 5.552 meses

Log Rank (Mantel-Cox) comparaciones globales P=.004 **significativo**. Se continúa observando el deterioro de la supervivencia, ya sea cuando uno o de los marcadores se encuentra fuera de rango, y prácticamente la mediana de supervivencia es similar si ambos marcadores se encuentran anormales.

EL PANORAMA EN MEXICO

Si bien la literatura mundial no es amplia en el CVB, en México, es prácticamente nula, debido a la rareza de la enfermedad, y a la evolución letal rápida de esta patología, por lo que la incidencia pudiese ser más elevada de lo referido a los centros de concentración como el Instituto Nacional de Cancerología. En una revisión pos mortem, Aristi Urista y cols¹⁴⁵ realizaron en el Hospital General de México, de 1988-1993, un estudio retrospectivo sometiendo al análisis 4769 autopsias consecutivas, para comparar la prevalencia del CVB, con el resto de carcinomas del tubo digestivo, mencionan que el CVB, es un tumor frecuente, ocupando el primer lugar como causa de muerte sobre el resto de las neoplasias de tubo digestivo; en general (25.8% del total), y en mujeres (34.6%) siendo el diagnóstico clínico incorrecto, en el 69% de los casos. Y que pudiesen representar dos aspectos diferentes entre la práctica pública y la práctica privada, donde Castillo García y Cols¹⁴⁶ mencionan en su estudio realizado en un hospital privado, una prevalencia de del CVB de 0.26, por cada 100 colecistectomías e incidencia de 2.6 por cada 1000 pacientes sometidos a este procedimiento.

En cuanto a tratamientos y sus resultados, el único estudio nacional, en el que se evalúa la supervivencia de los pacientes es el de Medina–Franco y cols¹⁴⁷, se trata de un estudio retrospectivo de 1990-2002, en un centro de referencia, analizaron un total de 51 pacientes, 35 mujeres (69%), con una mediana de edad de 63 años (rango 39-84). El 71% de los pacientes fueron llevados a cirugía, con un porcentaje de estadios clínicos avanzados III-IV (96.1%) recibiendo quimioterapia el 11.8%, en el 98% de los casos el reporte histopatológico fue de adenocarcinoma, 25% poco diferenciado, se documentó litiasis vesicular, en el 57% de los casos, Se documentó una mediana de supervivencia de seis meses (IC95% 0.5-7), y supervivencia actuarial a 1 y 3 años de 22.7 %y 3.5%. Prácticamente la demografía es muy similar a la del Instituto Nacional de cancerología, con un mayor porcentaje (17.54%) declarado de estadios clínicos IV.

En nuestra serie en la que se empleó radioterapia externa con fraccionamiento alterado (curso corto) la supervivencia global fue de 14.587 meses (rango 2.87-26.30 meses), y un porcentaje de supervivencia global a 1,3,5 y 8 años del 35%, 15%,10% y 5% respectivamente, con una mediana para los pacientes tratados con radioterapia sola de 19.31 meses (rango10.74-27.88 meses) y en el grupo de radioterapia + quimioterapia, la mediana fue de 10.28 meses (rango 3.30-25.86 meses), donde pudiese manifestarse una acción deletérea de la quimioterapia en algún grupo que habría que investigar más a fondo y que pudiese ser similar a lo encontrado por Hoehn y Cols. En

cuanto a género, se confirma un peor desenlace para el sexo femenino con una mediana de supervivencia de **14.587** meses, en tanto que para el sexo masculino fue de **22.04** meses con $P=.004$ **significativa**.

Los grupos de edad >40 años, y < de 70 años vs > 70 años, bien que con una diferencia en supervivencia de 7.65 meses, **17.938** meses en beneficio del grupo de 40-69 años, y de **10.283** meses para los > de 70 años, su valor P fue no significativo. Sin embargo es importante mencionarlo, al analizar detenidamente las curvas de supervivencia, parece existir un beneficio neto para el grupo de <70 años, que desciende a partir de los 18 meses y que se pierde completamente, alrededor de los 24 meses, siendo difícil su evaluación por el tipo de estudio y número de pacientes.

El dolor abdominal como síntoma preponderante, tuvo un valor esencial en nuestros pacientes, no valorado en los estudios actuales.

La toxicidad manifestada durante el tratamiento fue en lo general gastrointestinal, GI para los pacientes tratados solo con radioterapia y GII para aquellos sometidos a radioterapia más quimioterapia.

Varias limitaciones de este estudio deben ser reconocidas; El ser retrospectivo genera sesgos inherentes a la obtención de datos.

Los hallazgos demográficos son únicamente casuística del Instituto Nacional de Cancerología/ México, como centro de concentración, y no intentan ser representativos del país.

11. Conclusión

El cáncer de vesícula biliar es una neoplasia agresiva, de comportamiento incierto, aún con las limitaciones de un estudio retrospectivo, existen ciertos elementos a tomar en consideración; la presentación de esta enfermedad en estadios avanzados parece ser la regla, las mujeres son en nuestra serie las más afectadas, con una menor supervivencia, la obesidad, el sobrepeso, y la litiasis vesicular (100% en mujeres), como factores de riesgo intervienen en ello. La presencia de dolor abdominal y los marcadores tumorales ACE y CA 19-9 denotan un pobre desenlace, la edad, y en particular ser mayor de 70 años, no representa un factor excluyente para este tipo de tratamiento y finalmente este régimen de fraccionamiento alterado de radioterapia externa de curso corto confiere una supervivencia aceptable en estadios avanzados con mínima toxicidad. La intervención de la quimioterapia debe ser estudiada de manera más amplia antes de cualquier sugestión. Es evidente que solo estudios aleatorizados controlados o a gran escala podrían confirmar estos hallazgos.

12. Bibliografía

1. Sheinfeld W. Cholecystectomy and partial hepatectomy for carcinoma of the gall bladder with local liver extension. *Surgery* 1947;22(1):48e58.
2. Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer* 2004;4(9):695e706.
3. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Nishihara K, Takashima M, Kawakami K, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1997;84(2):200e4.
4. Kumar JR, Tewari M, Rai A, Sinha R, Mohapatra SC, Shukla HS. An objective assessment of demography of gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;93(8):610e4.
5. Rizo et al, Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004. *Cancerología* 2 (2007): 203-28
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
7. Enomoto M, Naoe S, Harada M, Miyata K, Saito M, Noguchi Y. Carcinogenesis in extrahepatic bile duct and gallbladder carcinogenic effect of N-hydroxy- 2-acetamidofluorene in mice fed a “gallstone-inducing” diet. *Jpn J Exp Med* 1974;44(1):37e54.
8. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Gallbladder cancer. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9(2):95e106.
9. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, Loconte NK, Kim GP, Pitot HC, et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010 Jul 20;28(21):3491e7.
10. Wijlemans JW, Van Erpecum KJ, Lam MG, Seinstra BA, Smits ML, Zonnenberg BA, et al. Trans-arterial (90)yttrium radioembolization for patients with unresectable tumors originating from the biliary tree. *Ann Hepatol* 2011 Jul-Sep;10(3):349e54.
11. Spina GP, Pagani M. Prophylactic cholecystectomy for gallbladder calculosis. *Ann Ital Chir* 1998;69(6):713e7.
12. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *Am J Surg* 1993;165(4):399e404.
13. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet* 2006;368(9531):230e9.
14. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983; 250(17):2323e6.

15. Roa I, Ibacache G, Roa J, Araya J, de Aretxabala X, Munoz S. Gallstones and gallbladder cancer-volume and weight of gallstones are associated with gallbladder cancer: a case-control study. *J Surg Oncol* 2006;93(8):624e8.
16. Csendes A, Becerra M, Rojas J, Medina E. Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones and gallbladder carcinoma: a prospective study of 592 cases. *J Gastrointest Surg* 2000;4(5): 481e5.
17. Dutta U, Garg PK, Kumar R, Tandon RK. Typhoid carriers among patients with gallstones are at increased risk for carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3):784e7.
18. Kumar S. Infection as a risk factor for gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93(8):633e9.
19. Samaras V, Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Peppas G, Falagas ME. Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review. *J Infect Dev Ctries*; 4(5): 267e81....
20. Mishra RR, Tewari M, Shukla HS. Helicobacter species and pathogenesis of gallbladder cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*; 9(2): 129e34.
21. Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of biliary tract disease. *J Clin Microbiol* 1989;27(10):2373e5.
22. Nath G, Gulati AK, Shukla VK. Role of bacteria in carcinogenesis, with special reference to carcinoma of the gallbladder. *World J Gastroenterol*; 16(43): 5395e404.
23. Axelrod L, Munster AM, O'Brien TF. Typhoid cholecystitis and gallbladder carcinoma after interval of 67 years. *JAMA* 1971;217(1):83.
24. Caygill CP, Hill MJ, Braddick M, Sharp JC. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet* 1994;343(8889):83e4.
25. Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, Rodriguez-Martinez HA, West SL, Kinman JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer* 1995;76(10):1747e56.
26. Fever, hepatic lesions and ascites. *Am J Med* 1979;67(1):105e12.
27. Kelly TR, Chamberlain TR. Carcinoma of the gallbladder. *Am J Surg* 1982; 143(6):737e41.
28. Sataline L, Pelliccia O. Inflammatory oncotaxis. *JAMA* 1978;240(22):2434.
29. Park SK, Andreotti G, Sakoda LC, Gao YT, Rashid A, Chen J, et al. Variants in hormone-related genes and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based study in China. *Carcinogenesis* 2009;30(4):606e14.
30. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Wingard DL. The relationship between reproductive history and cholecystectomy in older women. *J Clin Epidemiol* 1990;43(7):687e92.

31. Everson GT, McKinley C, Kern Jr F. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 1991;87(1):237e46.
32. Miguel JF, Covarrubias C, Villaroel L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology* 1998; 115:937–46.
33. Andia ME, Hsing AW, Andreotti G, et al. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile: a population-based ecologic study. *Int J Cancer* 2008; 123:1411–6.
34. Fernanadez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, et al. Family history and risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3: 209–12.
35. Hemminki K, Li X. Familial liver and gallbladder cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Gut* 2003; 52:592–6.
36. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, et al. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1600–8.
37. Parker RG, Kendall EJ. The liver in ulcerative colitis. *Br Med J* 1954;2(4845): 1030e2.
38. Ritchie JK, Allan RN, Macartney J, Thompson H, Hawley PR, Cooke WT. Biliary tract carcinoma associated with ulcerative colitis. *Q J Med* 1974;43(170): 263e79.
39. Pandey M. Risk factors for gallbladder cancer: a reappraisal. *Eur J Cancer Prev* 2003;12(1):15e24.
40. Lin WR, Lin DY, Tai DI, Hsieh SY, Lin CY, Sheen IS, et al. Prevalence of and risk factors for gallbladder polyps detected by ultrasonography among healthy Chinese: analysis of 34 669 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(6):965e9.
41. Chattopadhyay D, Lochan R, Balupuri S, Gopinath BR, Wynne KS. Outcome of gall bladder polypoidal lesions detected by transabdominal ultrasound scanning: a nine year experience. *World J Gastroenterol* 2005;11(14):2171e 3.
42. Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004;188(2):186e90.
43. Saetta A, Lazaris AC, Michalopoulos NV, Davaris PS. Genetic alterations involved in the development of gallbladder carcinomas from Greek patients. *Hepatogastroenterology* 2001;48(41):1284e8
44. Etala E. Cancer de la vesicula bilia. *Prensa Med Argent* 1962;49:2283–99.
45. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery* 2001;129:699–703.

46. Schnelldorfer T. Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy. *J Gastrointest Surg* 2013;17:1161–8.
47. Towfigh S, McFadden DW, Cortina GR, et al. Porcelain gallbladder is not associated with gallbladder carcinoma. *Am Surg* 2001;67:7–10.
48. Varshney S, Buttirini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:4–10.
49. Bach AM, Loring LA, Hann LE, Illescas FF, Fong Y, Blumgart LH. Gallbladder cancer: can ultrasonography evaluate extent of disease? *J Ultrasound Med* 1998;17(5):303e9.
50. Haribhakti SP, Kapoor VK, Gujral RB, Kaushik SP. Staging of carcinoma of the gallbladder: an ultrasonographic evaluation. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(17):1240e5.
51. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A. Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS. *Gastrointest Endosc* 1999;50(5): 659e63.
52. Mohandas KM, Swaroop VS, Gullar SU, Dave UR, Jagannath P, DeSouza LJ. Diagnosis of malignant obstructive jaundice by bile cytology: results improved by dilating the bile duct strictures. *Gastrointest Endosc* 1994;40(2 Pt 1):150e4.
53. Levy AD, Murakata LA, Rohrmann Jr CA. Gallbladder carcinoma: radiologic/pathologic correlation. *Radiographics* 2001;21(2):295e314 [questionnaire, 549e55].
54. Kumaran V, Gulati S, Paul B, Pande K, Sahni P, Chattopadhyay K. The role of dual-phase helical CT in assessing resectability of carcinoma of the gallbladder. *Eur Radiol* 2002;12(8):1993e9.
55. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206(1):57e65.
56. Pandey M, Khatri AK, Sood BP, Shukla RC, Shukla VK. Cholecystosonographic evaluation of the prevalence of gallbladder diseases. A university hospital experience. *Clin Imaging* 1996;20(4):269e72.
57. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. *Cancer* 1976;37(1):141e8.
58. AJCC. Gallbladder (chapter 20). In: Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th edition. New York: Springer; 2010. p. 211–7.
59. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000;232(4):557e69.

60. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70(6):1493e7.
61. Yeh CN, Jan YY, Chao TC, Chen MF. Laparoscopic cholecystectomy for polypoid lesions of the gallbladder: a clinicopathologic study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11(3):176e81.
62. Huang CS, Lien HH, Jeng JY, Huang SH. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of polypoid lesions of the gallbladder. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11(4):242e7.
63. Kaushik SP. Current perspectives in gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(8):848e54.
64. Bartlett DL. Gallbladder cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;19(2):145e55.
65. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000;87(4):418e22.
66. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, Lillemoe KD, Pitt HA, Choti MA, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007;245(6):893e901.
67. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991;15(3):337e43.
68. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Fonseca L, Wistuba I, et al. Gallbladder cancer in Chile. A report on 54 potentially resectable tumors. *Cancer* 1992;69(1):60e5.
69. You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg* 2008;247(5): 835e8.
70. Wagholikar GD, Behari A, Krishnani N, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, et al. Early gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2002;194(2):137e41.
71. Ouchi K, Owada Y, Matsuno S, Sato T. Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma. *Surgery* 1987;101(6):731e7.
72. Kapoor VK, Haribhakti SP. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gall bladder. *Trop Gastroenterol* 1995;16(4):74e5.
73. Muratore A, Polastri R, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: current options. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(5):438e43.
74. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A. Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS. *Gastrointest Endosc* 1999;50(5): 659e63.
75. Yoshikawa T, Araida T, Azuma T, Takasaki K. Bisubsegmental liver resection for gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1998;45(19):14e9.

76. Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, Tsushima K, Ilstrup DM, Adson MA. Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome? *Arch Surg* 1990;125(2):237e41.
77. Matsumoto Y, Fujii H, Aoyama H, Yamamoto M, Sugahara K, Suda K. Surgical treatment of primary carcinoma of the gallbladder based on the histologic analysis of 48 surgical specimens. *Am J Surg* 1992;163(2):239e45.
78. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996;224(5):639e46.
79. Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K, Hatakeyama K. Combined pancreaticoduodenectomy and hepatectomy for patients with locally advanced gallbladder carcinoma: long term results. *Cancer* 1997;80(10):1904e9.
80. Tsukada K, Yoshida K, Aono T, Koyama S, Shirai Y, Uchida K, et al. Major hepatectomy and pancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg* 1994;81(1):108e10
81. Nakamura S, Nishiyama R, Yokoi Y, Serizawa A, Nishiwaki Y, Konno H, et al. Hepatopancreatoduodenectomy for advanced gallbladder carcinoma. *Arch Surg* 1994;129(6):625e9.
82. Dixon E, Vollmer Jr CM, Sahajpal A, Cattral M, Grant D, Doig C, et al. An aggressive surgical approach leads to improved survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. *Ann Surg* 2005;241(3):385e94.
83. Shirai Y, Wakai T, Hatakeyama K. Radical lymph node dissection for gallbladder cancer: indications and limitations. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16(1):221e32.
84. Pitt HA. Gallbladder cancer: what is an aggressive approach? *Ann Surg* 2005; 241(3):395e6.
85. Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Gohchi E, et al. Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1996;83(4):478e81.
86. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Maeda S, Kondo S, Yasui A, et al. Combined portal vein and liver resection for carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg* 1991;78(6):727e31.
87. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Harada T, Suzuki M. Hepatoduodenal ligament invasion by gallbladder carcinoma: histologic patterns and surgical recommendation. *World J Surg* 2003;27(3):260e5.
88. Kosuge T, Sano K, Shimada K, Yamamoto J, Yamasaki S, Makuuchi M. Should the bile duct be preserved or removed in radical surgery for gallbladder cancer? *Hepatogastroenterology* 1999;46(28):2133e7.

89. Gall FP, Kockerling F, Scheele J, Schneider C, Hohenberger W. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Germany. *World J Surg* 1991;15(3):328e36.
90. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Extensive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 2002;89(2):179e84.
91. Sikora SS, Kapoor R, Pradeep R, Kapoor VK, Saxena R, Kaushik SP. Palliative surgical treatment of malignant obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20(5):580e4.
92. Singh B, Kapoor VK, Sikora SS, Kalawat TC, Das BK, Kaushik SP. Malignant gastroparesis and outlet obstruction in carcinoma gall bladder. *Trop Gastroenterol* 1998;19(1):37e9.
93. Akosa AB, Barker F, Desa L, Benjamin I, Krausz T. Cytologic diagnosis in the management of gallbladder carcinoma. *Acta Cytol* 1995;39(3):494e8.
94. Lin LL, Picus J, Drebin JA, Linehan DC, Solis J, Strasberg SM, et al. A phase II study of alternating cycles of split course radiation therapy and gemcitabine chemotherapy for inoperable pancreatic or biliary tract carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005;28(3):234e41.
95. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, Eckhauser FE, Greenson JK, Dimick J, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003;7(6):766e72.
96. Maurya SK, Tewari M, Mishra RR, Shukla HS. Genetic aberrations in gallbladder cancer. *Surg Oncol*; 21(1): 37e43.
97. Cho JY, Nam JS, Park MS, Yu JS, Paik YH, Lee SJ, et al. A Phase II study of capecitabine combined with gemcitabine in patients with advanced gallbladder carcinoma. *Yonsei Med J* 2005;46(4):526e31.
98. Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, Pond GR, Knox JJ. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer* 2007;110(6):1307e12.
99. Iyer RV, Gibbs J, Kuvshinoff B, Fakhri M, Kepner J, Soehnlein N, et al. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in advanced cholangiocarcinoma and carcinoma of the gallbladder: a single-institution prospective study. *Ann Surg Oncol* 2007;14(11):3202e9.
100. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreenivas V, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol*; 28(30): 4581e86.
101. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, Clavero-Fabri MC, Villing AL, Fassone F, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998;9(6):653e6.

102. Sanz-Altamira PM, Ferrante K, Jenkins RL, Lewis WD, Huberman MS, Stuart KE. A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma. *Cancer* 1998;82(12):2321e5.
103. Patt YZ, Jones Jr DV, Hoque A, Lozano R, Markowitz A, Raijman I, et al. Phase II trial of intravenous fluorouracil and subcutaneous interferon alfa-2b for biliary tract cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2311e5.
104. Choi CW, Choi IK, Seo JH, Kim BS, Kim JS, Kim CD, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000;23(4):425e8.
105. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, Hill ME, Smith D, Daniel F, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *Br J Cancer* 2005;92(9):1650e4.
106. Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, Gunderson LL, Donohue J, Pitot H, et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(1):167e75.
107. Czito BG, Hurwitz HI, Clough RW, Tyler DS, Morse MA, Clary BM, et al. Adjuvant external-beam radiotherapy with concurrent chemotherapy after resection of primary gallbladder carcinoma: a 23-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1030e4.
108. Wanebo HJ, Vezeridis MP. Carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol Suppl* 1993;3:134e9.
109. Pradeep R, Kaushik SP, Sikora SS, Bhattacharya BN, Pandey CM, Kapoor VK. Predictors of survival in patients with carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1995;76(7):1145e9.
110. Schauer RJ, Meyer G, Baretton G, Schildberg FW, Rau HG. Prognostic factors and long-term results after surgery for gallbladder carcinoma: a retrospective study of 127 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386(2):110e7.
111. Todoroki T, Kawamoto T, Otsuka M, Koike N, Yoshida S, Takada Y, et al. Benefits of combining radiotherapy with aggressive resection for stage IV gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46(27):1585e91.
112. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978;147(6):929e42.
113. Gagner M, Rossi RL. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in North America. *World J Surg* 1991;15(3):344e7.
114. Cubertafond P, Mathonnet M, Gainant A, Launois B. Radical surgery for gallbladder cancer. Results of the French Surgical Association Survey. *Hepatogastroenterology* 1999;46(27):1567e71.

115. Tashiro S, Konno T, Mochinaga M, Nakakuma K, Murata E, Yokoyama I. Treatment of carcinoma of the gallbladder in Japan. *Jpn J Surg* 1982;12(2): 98e104.
116. Perpetuo MD, Valdivieso M, Heilbrun LK, Nelson RS, Connor T, Bodey GP. Natural history study of gallbladder cancer: a review of 36 years experience at M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *Cancer* 1978;42(1):330e5.
117. Holen KD, Mahoney MR, LoConte NK, Szydlo DW, Picus J, Maples WJ, et al. Efficacy report of a multicenter phase II trial testing a biologic-only combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer (BC): a Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 2008;26 [Meeting Abstracts: Abstract 4522].
118. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL, Loconte NK, Kim GP, Pitot HC, et al. Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol* 2010 Jul 20;28(21):3491e7.
119. Wijlemans JW, Van Erpecum KJ, Lam MG, Seinstra BA, Smits ML, Zonnenberg BA, et al. Trans-arterial (90)yttrium radioembolization for patients with unresectable tumors originating from the biliary tree. *Ann Hepatol* 2011 Jul-Sep;10(3):349e54.
120. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH, et al. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002;22:2311–2316.
121. Ragupathi et al. Synthesis of sialyl Lewis x (sLea, CA19-9) and construction of an immunogenic sLea vaccine. *Cancer Immunol Immunother*. 2009 September ; 58(9): 1397–1405.
122. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician*. 2003;15:1075–1082.
123. Tunan Y, Hong Y, Xiujun C. Preoperative prediction of survival in resectable gallbladder cancer by a combined utilization of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen. *Chinese Medical Journal* 2014;127 (12)
124. Joiner M, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. 4th Ed. (2009). Hodder Arnold. Cap 10, p135-14.
125. Pérez Hernández a, García de Burgos a, Sanz-Aranguez Felipe a Elevación del antígeno carbohidratado 19-9 (CA 19-9) en un paciente con síntomas inespecíficos. *Rev Lab Clin*. 2013;6(4):172---175
126. Hammarstöm S, Shively JE, Paxton RJ, Beatty BG, Larsson A, Ghosh R et al. Antigenic sites in carcinoembryonic antigen. *Cancer Res*. 1989;49:4852-8

127. Joiner M, van der Kogel A. Basic Clinical Radiobiology. Fourth edition. Edward Arnold 2009, Cap 8, pág 102-118.
128. Boutros C, Gary M. Gallbladder cancer: Past, present and an uncertain future. *Surgical Oncology* 21 (2012) e183ee191
129. Yee K, Sheppard BC, Domreis J, et al: Cancers of the gallbladder and biliary ducts. *Oncology (Williston Park)* 16:939-946, 949, 2002
130. de Aretxabala X, Roa I, Berrios M, et al: Chemoradiotherapy in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 93:699-704, 2006
131. Houry S, Barrier A, Huguier M: Irradiation therapy for gallbladder carcinoma: Recent advances. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8:518-524, 2001
132. Wang S, Fuller D, Kim J, et al. Prediction Model for Estimating the Survival Benefit of Adjuvant Radiotherapy for Gallbladder Cancer. *J Clin Oncol* 26:2112-2117, 2008.
133. Bartlett DL, Ramanathan RK, Deutsch M: Cancer of the biliary tree, in DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (ed 7). Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2004
134. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al: Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: Implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 98:1689-1700, 2003
135. Hueman M, Vollmer C, Pawlik T. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2101–2115.
136. Randi G, Malvezzi M, Levi F, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: An update. *Ann Oncol* 2009;20:146–159.
137. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591–1602.
138. Hariharan D, Saied A, Kocher H. Analysis of mortality rates for gallbladder cancer across the world. *HPB* 2008;10:327–331.
139. Butte J, et al. Gallbladder Cancer: Differences in Presentation, Surgical Treatment, and Survival in Patients Treated at Centers in Three Countries. *J Am Coll Surg* 2011; 212:50–61
140. Kayahara M, Nagajawa T. Recent trends of gallbladder cancer in Japan. *Cancer* 2007;100:572–580.
141. Andia M, Gederlini A, Ferreccio C. Gallbladder cancer: Trend and risk distribution in Chile. *Rev Med Chile* 2006;134:565–574.
142. Dutta U, Nagi B, Garg PK, et al. Patients with gallstones develop gallbladder cancer at an earlier age. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:381–385.

143. Lemrow S, Perdue D, Stewart S, et al. Gallbladder cancer incidence among American Indians and Alaska Natives, US, 1999– 2004. *Cancer* 2008;113:1266–1273.
144. Kayahara M, Nagakawa T, Nakagawara H, et al. Prognostic factors for gallbladder cancer in Japan. *Ann Surg* 2008;248: 807–814.
145. Aristi Urista, et al. Carcinoma de vesícula biliar: Una neoplasia subestimada. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1999; 62 (2): 94-101
146. Castillo García, Romo Aguirre, et al. Cáncer de vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a la colecistectomía. Prevalencia e incidencia en el Hospital Ángeles Pedregal. *Acta Médica Grupo Ángeles*. Volumen 8, No. 3, julio-Septiembre 2010
147. Medina-Franco H, Ramos-Gallardo G, Orozco-Zepeda H, Mercado-Díaz M. Factores pronósticos en cáncer de vesícula. *Revista de Investigación Clínica* ,Vol. 57, Núm. 5, Septiembre-Octubre, 2005, pp 662-665
148. Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:581-7.
149. Hyder O, Dodson RM, Sachs T, et al.: Impact of adjuvant external beam radiotherapy on survival in surgically resected gallbladder adenocarcinoma: a propensity score-matched Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Surgery* 2014;155:85–93.
150. Hoehn RS, Wima K, Ertel AE, et al. Adjuvant therapy for gall-bladder cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(10):1794–801

