



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CARCINOMA INCIDENTAL DE VESICULA BILIAR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE  
**MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL**

PRESENTA:

**DR. DIEGO ERNESTO BENAVIDES TREJO**

ASESORA DE TESIS:

**DRA. VANESSA ORTIZ HIGAREDA**  
Médico Especialista en Cirugía General UMAE Centro Médico Nacional SXXI

Ciudad de México, Julio 2019



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**CARCINOMA INCIDENTAL DE VESICULA BILIAR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TITULO DE

**MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL**

PRESENTA:

**DR. DIEGO ERNESTO BENAVIDES TREJO**

Asesora de Tesis:

**DRA. VANESSA ORTIZ HIGAREDA**

Médico Especialista en Cirugía General

UMAE Centro Médico Nacional SXXI

Registro F-2019-3610-108

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SIGLO XXI  
"Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

**CARCINOMA INCIDENTAL DE VESICULA BILIAR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**FIRMAS DE AUTORIZACION DE TESIS**



---

**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
Jefe de la División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SIGLO XXI



---

**DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES**  
Profesor Titular del Curso de Cirugía General  
Jefe de Servicio de Gastrocirugía  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SIGLO XXI



---

**DRA. VANESSA ORTIZ HIGAREDA**  
Médico Especialista Adscrito al Servicio de Cirugía General  
UMAE Hospital de Especialidades CMN SIGLO XXI

Registro F-2019-3610-108



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL  
SIBLO XXI

Registro COFERRIS 17 CI 09 016 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 29 de julio de 2019

M.C. VANESSA ORTIZ HICAREDA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARCINOMA INCIDENTAL DE VESÍCULA BILIAR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-197

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cisneros García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

IMSS

ISSSTE

## **AGRADECIMIENTOS.**

A Dios, que me permitió levantarme cada día para seguir luchando por mis metas, que me protegió de todo peligro mientras estuve fuera de casa, que me ilumino en los días oscuros y en las eternas noches en vela, que me acompaña a cumplir mis sueños cualesquiera que sean, siempre cada mañana cuando salgo de casa.

A mi madre por ser mi ángel de la guarda como siempre se lo digo, porque nunca me desampara, porque siempre ruega a dios por mí, por su sacrificio, por su amor y apoyo incondicional a pesar de mis errores, por alegrarse de mis triunfos y llorar conmigo en las derrotas, por jamás cortarme las alas y enseñarme que un gran hombre nace de los valores que lleva en el alma y del honor de su palabra.

A mi esposa y a mi hija, el motor de mi vida, que sufrieron junto a mí el dolor de la separación y la distancia que arrugo nuestro corazón y puso a prueba ese inmenso amor, ese mismo amor que nunca desfalleció y nos mantuvo unidos mientras cumplíamos éste sueño juntos.

A mi familia por siempre estar unida, por ser mi mejor ejemplo de esfuerzo y dedicación por enseñarme que las metas se alcanzan con disciplina y humildad, por siempre creer en mí, en que un día lo lograría.

A mis amigos, que se convirtieron en una familia cuando la mía se encontraba a millones de kilómetros, a ellos que nunca me dejaron rendir, que me dieron su mano cuando la necesitaba, a ellos que me vieron crecer y que compartieron conmigo su tiempo, largas horas dentro de un quirófano haciendo lo que más nos gusta.

A mis maestros a quienes llevo en el corazón, a quienes les guardo un profundo respeto y cariño, gracias por su apoyo, por su confianza, por su ayuda, por su afecto, por sus enseñanzas y por adoptarme como un hijo más de esta tierra que, aunque ajena para mi ahora la siento como propia.

**CARCINOMA INCIDENTAL DE VESICULA BILIAR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

## INDICE

RESUMEN	
1. MARCO TEORICO	10
2. JUSTIFICACION	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION	21
5. OBJETIVOS	21
5.1. OBJETIVO GENERAL	21
5.2. OBJETIVO ESPECIFICOS	21
6. HIPOTESIS DE INVESTIGACION	21
7. MATERIAL Y METODOS	21
7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	21
7.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
7.2.1. UNIVERSO DE ESTUDIO	22
7.2.2. LUGAR DE ESTUDIO	22
7.2.3. POBLACIÓN SUCEPTIBLE A PARTICIPAR	22
7.3. CRITERIOS DE SELECCION	22
7.3.1. CRITERIOS DE INCLUSION	22
7.3.2. CRITERIOS DE NO INCLUSION	22
7.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACION	22
8. VARIABLES	23
9. PLAN DE RECOLECCION DE DATOS	24
10. ASPECTOS ETICOS	24
11. ANALISIS ESTADISTICO	25
12. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	25
12.1 RECURSOS HUMANOS	25
12.2 RECURSOS FISICOS Y FINANCIEROS	25
12.3 FACTIBILIDAD	25
13. TIEMPO DE ESTUDIO	25
14. RESULTADOS	26
15. DISCUSION	30
16. CONCLUSION	33
17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34
18. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35
19. ANEXOS	37

## RESUMEN

### **CARCINOMA INCIDENTAL DE VESICULA BILIAR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**

**Antecedentes:** Los tumores de las vías biliares sigue siendo poco comunes con una presentación altamente variable que representa entre el 3 al 5% de los tumores del tracto digestivo con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes. El cáncer de vesícula biliar es la enfermedad maligna del tracto biliar más común y con el peor pronóstico en general. Se puede sospechar durante el protocolo preoperatorio, como hallazgo transoperatorio o como descubrimiento incidental en la patología quirúrgica final. Actualmente con el advenimiento de la cirugía laparoscópica esta entidad se diagnostica con más frecuencia de manera incidental y en etapas más tempranas, sin embargo, su pronóstico sigue siendo obscuro.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia e incidencia del cáncer de vesícula biliar en pacientes pos operados de colecistectomía laparoscópica en un centro de tercer nivel con el objetivo de caracterizarlos clínica y epidemiológicamente, así como definir el manejo óptimo establecido para esta entidad en nuestra comunidad.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, analítico y observacional que incluye a los pacientes tratados quirúrgicamente de colecistectomía en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Resultados:** Durante el periodo del estudio (enero de 2013 a diciembre de 2018), se realizaron 1534 colecistectomías, entre de las cuales se encontraron 48 metaplasias, 2 adenomas y 10 carcinomas, lo que corresponde a una incidencia de 0.8% (10/1534). Se encontró mayor incidencia del género femenino (9/10) y la edad promedio fue de 55.1 años (entre 34 – 87 años), la alteración histopatológica más frecuente fue la metaplasia gástrica, el tipo histopatológico más común de cáncer fue el adenocarcinoma bien diferenciado grado I de la OMS en el 50% de los casos. Con un tamaño promedio de 2.3 cm, la localización más frecuente fue el cuerpo de la vesícula en un 30% seguida de fondo y cuello respectivamente. Se reportaron bordes positivos en el 50% (n=5) de los casos, invasión peri neural en el 50% (n=5) igual que invasión linfovascular en un 50% (n=5). El estadiaje oncológico más frecuentemente encontrado con base en la clasificación de Nevin, fue estadio I en el 50%. Además, dos casos necesitaron segunda re intervención por encontrarse en estadios avanzados IIb y III, 5 casos recibieron quimioterapia adyuvante a base de gemcitabina y cisplatino de los cuales 3 presentaron recurrencia y se encuentran actualmente en un segundo esquema de quimioterapia y 4

casos se encuentran vivos al finalizar el estudio, aunque se desconoce el estado actual de 4 casos por falta de expediente para su análisis.

**Conclusión:** En la población estudiada encontramos una baja incidencia de cáncer de vesícula biliar incidental más frecuente en el sexo femenino entre la quinta y la séptima décadas de la vida. El adenocarcinoma se presentó como el tipo histológico más frecuente y la metaplasia se informó como la alteración histológica más encontrada en las piezas de colecistectomía, presentándose ésta como una de las vías de diferenciación celular que precede a la lesión maligna. Además, coincide con el manejo establecido en la literatura donde se prefiere la colecistectomía simple en los estadios tempranos y una segunda reintervención en los estadios avanzados para realizar una disección hepática y linfadenectomía completa, sin embargo, a pesar del manejo médico instaurado el pronóstico a largo plazo de estos pacientes sigue siendo sombrío encontrándose paciente con altos porcentajes de recurrencia a pesar de una segunda intervención y quimioterapia adyuvante.

## 1. MARCO TEORICO

El cáncer de vesícula biliar fue descrito por primera vez por Maximilian de Stoll en dos casos de autopsia en 1777, con el primer cáncer documentado de resección realizada por Keen en 1891. En el siglo XXI, el cáncer de vesícula biliar es el quinto cáncer gastrointestinal más frecuente en el mundo. Siendo la neoplasia primaria maligna más común del tracto biliar y que representa el 46% de todas las neoplasias malignas.<sup>1</sup>

El cáncer de vesícula biliar muestra una inusual distribución en todo el mundo con una variación geográfica. Datos de indios mapuches de Valdivia, Chile, Sudamérica muestra una tasa de cáncer de vesícula biliar de 12.3/100.000 hombre y 27.3/100.000 para mujeres. La gente de estos países excede las tasas de mortalidad para cáncer de vesícula biliar sobre los de cérvix (8.0/100.000), mama (8.7/100.000), páncreas (7.4/100.000) y ovario (7.3/100.000). Indios americanos en nuevo México, EE. UU, también tiene tasas altas de promedio anual (8.9/100.000).<sup>2</sup>

En México, para el año 2010, el cáncer de hígado y vías biliares fue la cuarta causa de muerte por cáncer con una tasa de 4.8 por cada 100,000 habitantes; se considera una entidad poco común, pero con alta mortalidad y mal pronóstico.<sup>3</sup>

Esta enfermedad presenta un curso agresivo y se observa principalmente en ancianos, siendo más frecuente en la séptima décadas de la vida y más común en mujeres 3:1 en comparación con los hombres. El pronóstico del cáncer de vesícula diagnosticado de manera preoperatoria es pobre pero aproximadamente 0.23 – 3.3% de los casos se diagnostican de manera incidental como parte de una colecistectomía por enfermedad benigna.<sup>4</sup>

Con el advenimiento de la cirugía laparoscópica y en comparación con los controles históricos esta entidad ahora se diagnostica con más frecuencia de manera incidental y en etapas más tempranas.<sup>4</sup>

La mayoría de los canceres de vesícula biliar son adenocarcinomas que surgen de la mucosa de la vesícula biliar. La fisiopatología apunta a que la inflamación crónica de la mucosa de la vesícula puede desencadenar la progresión de la displasia a carcinoma en pacientes susceptibles por lo que la mayoría de los factores de riesgo conocidos asociados con el cáncer de vesícula son relacionados con la inflamación siendo el principal factor la presencia de cálculos biliares hasta en el 54-97% de los pacientes, pero la incidencia de cáncer de vesícula entre los pacientes con cálculos solo es del 0.3 al

3.0% y se ha demostrado que hay una mayor asociación a medida que aumenta el tamaño de los mismos, así una piedra superior a 2 cm confiere un riesgo hasta 10 veces mayor <sup>1,4,5</sup>

La presencia de pólipos vesiculares también se ha asociado con la progresión a cáncer siendo estos principalmente adenomatosos, aunque la gran mayoría de los cánceres no surgen de los pólipos, se recomienda la extracción de los pólipos mayores de 10mm (88% albergan malignidad) para la reducción del riesgo de cáncer, así también existe un mayor riesgo en pacientes mayores de 50 años por lo que se recomienda la cirugía electiva. <sup>1,4</sup>

También la inflamación crónica inducida por la presencia de bacterias en una muestra de bilis ha sido implicada como un factor de riesgo para cáncer de vesícula principalmente *Salmonella typhi* que se presenta hasta en el 40% de los pacientes con cáncer de vesícula y se correlaciona con zonas endémicas como Chile y la India donde se encuentra un aumento en la prevalencia de esta entidad. <sup>1,4</sup>

Una unión anómala del sistema ductal biliar-pancreático también ha sido implicada como un factor de riesgo potencial para el cáncer de la vesícula biliar, dado que esta anomalía permite el reflujo del líquido pancreático en el conducto biliar dado por un mayor gradiente de presión hidrostática en este primero, generando así un proceso inflamatorio crónico que lleva más tarde a metaplasia – adenocarcinoma. <sup>4</sup>

Previamente se creía que la vesícula biliar en porcelana aumentaba significativamente el riesgo de cáncer de vesícula biliar, actualmente se ha demostrado una incidencia mucho menor (5 – 6%) de cáncer asociado a una vesícula calcificada, pero está más relacionado con el proceso inflamatorio que conlleva a una vesícula en porcelana más que de la condición en sí misma. <sup>4</sup>

Además, se ha buscado un vínculo genético en las poblaciones de alto riesgo encontrándose que el antecedente de cáncer de vesícula biliar en primer grado de consanguinidad aumenta 5 veces el riesgo de desarrollar carcinoma de vesícula biliar, favorecida por la transmisión paterna. Actualmente la información genética existente sobre las alteraciones moleculares específicas es todavía muy limitada estando implicadas múltiples alteraciones genéticas. <sup>2,4</sup>

Se han demostrado también riesgos ambientales de ocupaciones específicas con el aumento en la incidencia de cáncer de vesícula biliar, tal es el caso de los pacientes que trabajan en la refinación de petróleo, fábricas de textiles, calzado o papel <sup>4</sup> y la asociación de enfermedades autoinmunes como

es el caso de la colitis ulcerosa la cual tiene una asociación clara con la enfermedad biliar benigna y no del todo clara con el carcinoma de vesícula biliar pero se sugiere que la presencia de esta entidad aumenta el riesgo de carcinoma de vesícula hasta 10 veces.<sup>1</sup>

La variedad histológica predominante es el adenocarcinoma, con un 80 al 95% de los casos. El carcinoma indiferenciado aparece en un 6%, el carcinoma escamoso en un 3%, el tumor mixto o acantoma en el 1% de los casos. Como variedades histológicas raras figuran: leiomiocarcinoma, melanoma primitivo y metastásico, tumor carcinoide, rabdomiosarcoma alveolar, rabdomiosarcoma embrionario, paraganglioma, carcinoma de células pequeñas, adenoma vellosos de la vesícula con áreas de carcinoma in situ, histiocitoma fibroso maligno y linfomas. También se han descrito tumores malignos sincrónicos: adenocarcinoma y coriocarcinoma, carcinoma escamoso y angiosarcoma. Entre los tumores mixtos: carcinoide y adenocarcinoma, carcinoma y sarcoma.

En el diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta las masas vesiculares observadas en el examen ecográfico: los pólipos simples, los pólipos constituidos por mucosa gástrica heterotópica, los pólipos carcinomatosos, el coristoma (tejido hepático heterotópico sin conexión alguna con el hígado) y el hígado accesorio en la vecindad de la vesícula. También la colecistitis xantogranulomatosa puede simular un carcinoma mínimo y crear confusión.<sup>5</sup>

Actualmente para el adenocarcinoma de vesícula biliar se reconocen dos modelos de transformación maligna: la secuencia metaplasia-adenocarcinoma, a partir de la mucosa plana, con la aparición de metaplasia, posterior displasia, carcinoma in situ y luego invasor, que es la más aceptada para el carcinoma vesicular; y la secuencia adenoma-carcinoma, con la transformación de una lesión polipoide, como el adenoma, a una lesión maligna. Ambas vías corresponden a eventos biológicos distintos. Por lo tanto, la importancia de las lesiones polipoides se basa, en parte, en su relación con la patología maligna de la vesícula biliar.<sup>6,7,8</sup>

La displasia no asociada con cáncer de vesícula biliar es una lesión poco frecuente, que ocurre en aproximadamente el 1% de las colecistectomías. La displasia se observó predominantemente en el cuerpo y fondo de la vesícula biliar. El patrón reticular de la mucosa y la presencia de colesterosis se asociaron negativamente a la presencia de epitelio displásico ( $p < 0,001$ ). El cambio epitelial más común asociado a displasia fue metaplasia intestinal y con menor frecuencia, atrofia e hiperplasia.<sup>9</sup>

El diagnóstico de carcinoma de mucosa fue en la mayoría de los casos, incidental tras el estudio histológico hasta un 25%. El diagnóstico preoperatorio y / o macroscópico de estos tipos de lesiones se limita casi exclusivamente a lesiones polipoides.<sup>9</sup>

La metaplasia en la mucosa de la vesícula biliar con inflamación crónica es un hallazgo muy común. Diferentes estudios han demostrado la presencia de metaplasia en más del 50% de vesículas biliares con inflamación crónica, dos tipos pilórico o gástrico e intestinal, estos dos tipos de metaplasia principalmente de tipo intestinal está asociado con el desarrollo de cáncer. La inestabilidad de micro satélite, LOH y la inactivación de genes como p53, CDH1, y p16 se han demostrado con mayor frecuencia en las áreas de metaplasia intestinal en la mucosa asociada al cáncer de vesícula con colecistitis crónica.<sup>9</sup>

El estadio del cáncer de vesícula biliar se basa en la profundidad de penetración y extensión de la invasión. En 1976, Nevin y colaboradores describieron un método que combina estadificación y clasificación histológica de este tipo de cáncer (Cuadro 1). Actualmente el estadio sistemático del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC), es el más ampliamente utilizado. El factor pronóstico más importante es la profundidad de la invasión.<sup>5</sup> (cuadro 2)

<b>Cuadro 1. Estadificación de Nevin para el carcinoma de vesícula biliar (original y modificado de Donohue)</b>		
	<b>Original</b>	<b>Modificado</b>
Nevin I	Carcinoma limitado a la mucosa	Carcinoma in situ
Nevin II	Limitado a capa muscular	Invasión mucosa/muscular
Nevin III	Limitado a capa subserosa	Infiltración hepática contigua
Nevin IV	Afección a ganglio cístico	Afección ganglionar (+)
Nevin V	Infiltración hepática directa o metástasis a distancia	Metástasis hepática a otros órganos

El cáncer de vesícula biliar se diagnostica durante la colecistectomía laparoscópica o histológicamente en la revisión de patología quirúrgica 0.2% a 3.3% de las veces. La mayoría de los pacientes con cáncer de vesícula biliar también tienen cálculos biliares, lo que hace un diagnóstico preoperatorio de la enfermedad típica, aunque el pronóstico en este grupo es altamente variable y se basa en clasificación general, los pacientes con enfermedad descubierta de forma incidental han mejorado la supervivencia versus los que se presentan de forma no incidental, a pesar de que la mayoría de los pacientes tienen enfermedad residual en la segunda intervención.<sup>4</sup> El peor pronóstico en el grupo no incidental probablemente refleja un aumento de la carga de la enfermedad en los que presentan un carcinoma más evidente.

<b>Cuadro 2. Estatificación TNM para cáncer de vesicular biliar. AJCC 8ed</b>			
<b>Tumor</b>			
T0	Sin evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor que invade la lámina propia o la capa muscular		
T1a	Tumor que invade la lámina propia		
T1b	Tumor que invade la capa muscular		
T2	Tumor que invade el tejido conectivo peri muscular en la cara peritoneal sin involucrar la serosa (peritoneo visceral) o tumor que invade el tejido conectivo peri muscular en la cara hepática sin extensión al hígado.		
T2a	Tumor que invade el tejido conectivo peri muscular en la cara peritoneal sin involucrar la serosa (peritoneo visceral)		
T2b	Tumor que invade el tejido conectivo peri muscular en la cara hepática sin extensión al hígado.		
T3	Tumor que perfora la serosa y/o invade directamente el hígado y/o algún otro órgano o estructura adyacente como lo es el estómago, duodeno, colon, páncreas, omento o conducto biliar extra hepático.		
T4	Tumor que invade la vena porta o la arteria hepática o invade dos o mas órganos o estructuras extra hepáticos.		
<b>Ganglios linfáticos</b>			
No	Sin evidencia de nódulos linfáticos regionales metastásicos		
N1	Metástasis de 1 a 3 nódulos linfáticos regionales		
N2	Metástasis de 4 o más nódulos linfáticos regionales		
<b>Metástasis a distancia</b>			
M0	Ausencia de metástasis a distancia		
M1	Evidencia de metástasis a distancia		
<b>Estadios</b>			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1, T2 o T3	N1	M0
IVA	T4	N0-N1	M0
IVB	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Hasta la mitad de todos los cánceres de vesícula biliar se diagnostican patológicamente después de la colecistectomía por presunta enfermedad benigna siendo los estadios tempranos I y II los más frecuentemente encontrados. Se reconoce que los tumores T1 no requieren tratamiento adicional más allá de la colecistectomía simple, suponiendo una resección negativa de los márgenes. El pronóstico para los tumores Tis a T1 es bueno, con un 85% a 100% de curación después de la colecistectomía simple.

En la mayoría de los pacientes que presentan síntomas de cáncer de vesícula biliar, la enfermedad es avanzada. Los síntomas de presentación más comunes son el dolor en el cuadrante superior derecho e ictericia, la ictericia es un indicador independiente de mal pronóstico.<sup>10</sup>

Claramente, si la enfermedad es incidental o conocida antes de la operación, la resección completa de toda enfermedad es el objetivo de cualquier procedimiento oncológico. Desafortunadamente, incluso con terapia de resección agresiva, las tasas de resección R0 permanecen sub óptimas. Se han informado tasas de resección R0 del 85% en pacientes con cáncer de vesícula biliar descubierto incidentalmente y solo el 25% en pacientes con cáncer de vesícula biliar descubierto de forma no incidental. Cuando se mira los cánceres encontrados en la vesícula biliar exclusivamente incidental, el examen histopatológico reporta T1 como estadio patológico más frecuente. No ha habido diferencia en la supervivencia en pacientes sometidos a curación por etapas de resección (colecistectomía simple seguida de una nueva resección radical) versus una sola operación para el cáncer de vesícula biliar. Este hecho implicaría que para los cirujanos que hacen diagnóstico intraoperatorio de cáncer de vesícula biliar, cierre y derivación a un centro de tercer nivel no afecta negativamente los resultados del paciente. Esta práctica es la recomendación estándar. Si el cirujano primario no se siente cómodo con el manejo de la enfermedad hepato-biliar compleja. <sup>4,8,11</sup>

Es conveniente realizar un estadiaje exhaustivo para descartar enfermedad metastásica, enfermedad local no resecable o a distancia antes de proceder con la intervención. La laparoscopia diagnóstica también es apropiada en este grupo, dado el significativo potencial de enfermedad peritoneal. Suponiendo que los pacientes sean candidatos a cirugía y que no hay evidencia de enfermedad distante o no resecable, procediendo con colecistectomía, resección hepática en bloque, linfadenectomía y la resección del conducto biliar, según sea necesario, es apropiada. <sup>4</sup>

El manejo de la enfermedad T1 es sencillo con colecistectomía simple en cáncer incidental. No hay beneficio comprobado de la resección extendida en la enfermedad T1 en términos de tasa de recurrencia y supervivencia. La tasa de metástasis ganglionar linfática en la enfermedad T1 es del 2,5% y la colecistectomía extendida no lo es indicada para estos pacientes <sup>11</sup>

Para el cáncer de vesícula biliar sin invasión del ligamento hepato-duodenal y sin compromiso hepático locorregional, la resección en cuña del lecho de la vesícula biliar (3 cm) es preferible a la hepatectomía. Con respecto al tumor que ha invadido el lecho de la vesícula biliar, para obtener márgenes histológicos negativos, el enfoque preferido es la resección no anatómica del parénquima hepático, con un aclaramiento distal de al menos 2 cm <sup>12</sup>

Además de la resección radical R0, otro objetivo principal de la cirugía es obtener la eliminación

completa de los ganglios linfáticos locorreccionales. El cáncer de vesícula se propaga a través de diferentes vías: invasión locorreccional directa a invasión linfática, vascular y neural. La vía de diseminación más frecuente es la difusión linfática. Los ganglios linfáticos involucrados en la diseminación locorreccional de GC se pueden dividir en tres: (1) ganglios linfáticos quísticos, pericoledocales e hiliares; (2) ganglios linfáticos alrededor de la vena porta, la arteria hepática común y los ganglios linfáticos peri duodenales y peri pancreáticos; y (3) celiaco, arteria mesentérica superior y los ganglios linfáticos para aórticos.<sup>12</sup>

Se puede diseminar directamente al tercer nivel de los ganglios linfáticos, a lo largo del tejido blando perivascular por medio de tres vías de diseminación linfática: vía colecisto-retropancreática (vía principal), colecistocelíaca y colecisto-mesentérica (vías accesorias). La incidencia de metástasis linfáticas ocultas descubiertas durante la reoperación por cáncer incidental puede variar de 0% a 85% en relación con la profundidad de la invasión de órganos (pT).

La incidencia informada de metástasis linfáticas ocultas por etapa es la siguiente: para T1a 0% -2.5%, para T1b 15% -25%, para T2 30% -50%, para T3 45% -75% y para T4> 85%. El nivel de metástasis en los ganglios linfáticos se correlaciona con el pronóstico general dentro de la misma categoría de estadio pT, se conoce una supervivencia a 5 años del 60,3% para los pacientes con pN0, el 30,0% para pN1, el 16,8% para pN2.<sup>12</sup>

La ausencia de invasión de ganglios linfáticos no excluye otras recurrencias, como metástasis hepáticas, carcinomatosis peritoneal o recurrencia en los sitios de puerto, o la expresión de otras formas de difusión del cáncer

La resección del lecho de la vesícula biliar con disección de ganglios linfáticos regionales es la mejor opción para el tratamiento de T1b. La linfadenectomía generalmente se limita al ligamento hepatoduodenal alrededor del área hilar (ganglios linfáticos N1: quistes, nódulos linfáticos pericoledocianos e hiliares). La linfadenectomía radical extendida de los ganglios linfáticos N2 (incluidos los ganglios linfáticos alrededor de la vena porta, la arteria hepática común y los ganglios linfáticos peri duodenales y peri pancreáticos) no se recomienda de forma rutinaria.<sup>12</sup>

La resección del conducto biliar se debe realizar solo cuando los pacientes tienen una afectación positiva de los márgenes del conducto cístico, que se encuentran en la revisión patológica de la colecistectomía inicial o mediante una biopsia del conducto quístico en el momento de la segunda operación.

Al contrario de otros carcinomas gastrointestinales, la profundidad de la invasión de la GBC determina la extensión de la resección quirúrgica. Por lo tanto, el procedimiento recomendado es la colecistectomía asociada con la resección de al menos 3 cm de parénquima hepático (resección en cuña), además de una linfadenectomía adecuada (resección de **Glenn**) desde el estadio T1b ya que en este estadio posterior a una colecistectomía simple se espera una recurrencia loco regional entre 20 – 50% <sup>12</sup>

Si la colecistectomía laparoscópica se realizó correctamente, no influye en el pronóstico a largo plazo de los tumores en etapa temprana (T1a, T1b, T2). Además, la resección radical, realizada varios meses después de la colecistectomía laparoscópica, tiene resultados similares a la resección radical en una etapa, y se puede lograr una supervivencia a largo plazo en tumores con infiltración del hígado en pacientes que previamente se han sometido a cirugía no curativa. La supervivencia está estrictamente relacionada con la profundidad de la invasión parietal del tumor, pero no existe una diferencia significativa entre los pacientes con GBC incidental descubiertos durante o después de la colecistectomía. <sup>(10,12)</sup>

En pacientes con enfermedad T1a con margen negativo (invasión de la lámina propia), enfermedad localmente no resecable, o metástasis a distancia, no hay necesidad de una intervención quirúrgica adicional. Se recomienda reoperación para tumores T1b (invasión del tejido conectivo peri muscular)

Se ha demostrado que someterse a una cirugía de resección extendida oncológica después de la colecistectomía inicial no es peor que una cirugía de resección radial inicial y no conduce a un impacto negativo en la supervivencia en estadios tempranos, no así en tumores en estadios T2b en los cuales una colecistectomía simple de manera inicial impacta de manera negativa la supervivencia largo plazo. También se determinó que el intervalo de tiempo en el cual se realizaba la resección oncológica extendida, determinaba el índice de supervivencia siendo el mejor intervalo entre 30 y 60 días posteriores a la cirugía inicial. <sup>10</sup>

La cirugía de revisión, debe incluir la linfadenectomía y se prefiere debido a la posibilidad de metástasis ocultas de los ganglios linfáticos y para valoración de la etapa. La incidencia de la enfermedad ganglionar en tumores T1b es de aproximadamente el 14%. Diferentes opciones de resección están disponibles como son resección en cuña del segmento IVB y V, segmentectomía de IVB y V y hemihepatectomía derecha. Los resultados de supervivencia de estos procedimientos son similares para T1b y T2. Siguiendo la política de resección en cuña con al menos 2 cm de margen de

parénquima hepático.<sup>11, 12</sup>

La probabilidad de encontrar enfermedad residual o metastásica en pacientes sometidos a resección por cáncer incidental de vesícula biliar, es de aproximadamente un 60.8%. Incluso en pacientes considerados con tratamiento quirúrgico adecuado inicialmente, más del 40% tenía enfermedad residual. La etapa T se correlaciona con el riesgo de encontrar enfermedad residual. Los pacientes con enfermedad T1, T2 y T3 tienen un 37.5%, 56.7% y 77.3% de probabilidad de tener enfermedad adicional, respectivamente. Pacientes sin enfermedad residual en la reoperación tuvieron una supervivencia a 5 años de 84.8% versus 36.9% (P 0.01) para aquellos con enfermedad residual.<sup>4,6</sup>

Pacientes sometidos a re intervención tienen una mejor supervivencia general a 1 año: 76% en el grupo de re intervención y 52% en el grupo de no re intervención, de esos sometidos a re intervención, se encontró que el 56% tenía enfermedad residual.

Se ha encontrado enfermedad residual tras la revisión quirúrgica hasta en el 32% en la fosa vesical y el 46% en los ganglios linfáticos principalmente para-aórticos con una tasa de supervivencia general a 3 años menor al 1%

La metástasis en el sitio del puerto es la forma más común de recurrencia parietal. Se ha informado en todas las etapas del carcinoma de vesícula biliar y en cualquiera de los sitios de trocar. Generalmente se presenta después de la latencia, y va desde unos pocos meses hasta 3-4 años. Muchos factores pueden contribuir a la metástasis en el puerto. Uno de los más importantes es el derrame intraoperatorio de bilis por la perforación de la pared de la vesícula biliar, que se ha descrito en el 30% de los casos de colecistectomía laparoscópica, y se ha relacionado con la metástasis en el puerto. La manipulación intraoperatoria del tumor, en forma de tensión, disección y aislamiento, a menudo conduce a la desintegración de una cierta proporción de células cancerosas, como lo confirma la presencia de células granulares en el 40% de los instrumentos laparoscópicos. El aumento de la presión intraperitoneal inducida por el neumoperitoneo con CO<sub>2</sub> puede propagarse y redistribuir las células cancerosas dentro de la cavidad peritoneal y en las superficies dañadas. Además, existe evidencia sobre la acción inmunosupresora del CO<sub>2</sub> que favorecería la implantación de células tumorales. La supervivencia media después de la metástasis en el puerto es de aproximadamente 1 año, y es obligatorio realizar la resección en el momento de la reintervención en pacientes tratados previamente con colecistectomía laparoscópica<sup>12</sup>

Con el objetivo principal de la cirugía en mente (resección R0), la única contraindicación para la

cirugía adicional es la incapacidad de obtener una resección radical R0. En particular, la presencia de metástasis peritoneal, metástasis a distancia, GBC localmente avanzada con N2 o M1 (según la 8a edición de estadificación AJCC), invasión de ganglios linfáticos a lo largo de la arteria hepática, vena porta y vasos celíacos y mesentéricos se consideran contraindicaciones para resección radical. Por otro lado, la presencia de enfermedad de los ganglios linfáticos peri pancreáticos (cabeza solamente) no es una contraindicación para la escisión quirúrgica, y la linfadenectomía radical y la pancreaticoduodenectomía se pueden realizar junto con la resección hepática. Además, la profundidad de la afectación hepática y la afectación locorregional multiorgánica no representan una contraindicación para la resección radical adicional. La pancreaticoduodenectomía combinada, la hemicolectomía derecha y la hepatectomía mayor son un tratamiento eficaz para la GBC con invasión directa de los órganos adyacentes (estómago, duodeno, páncreas, colon e hígado), pero solo si es posible la resección potencialmente curativa (R0). En estos casos de resección multiorgánica para GBC, dada la resección radical R0, la supervivencia a largo plazo dependerá de la participación del conducto biliar. De hecho, la invasión estromal de los conductos biliares extra hepáticos es a veces un preludio de la afectación del ligamento hepatoduodenal y también se asocia con una mayor tasa de metástasis a los ganglios para aórticos con una alta incidencia de tumor residual y un mal resultado después de la cirugía.<sup>11, 12,13</sup>

La resección quirúrgica es la única opción curativa para el tratamiento del cáncer de vesícula biliar y cualquier otra modalidad de tratamiento como la quimioterapia o radioterapia es totalmente inútil en la mayoría de los casos sin resección quirúrgica, la cirugía para cualquier etapa más allá de T1a debe incluir la vesícula biliar en bloque con al menos 2 cm de margen de parénquima hepático a su alrededor además de extensas resecciones de linfadenectomía.<sup>14</sup>

En los estadios 0 – I la colecistectomía simple pareciera un tratamiento adecuado, aunque estudios recientes evidenciaron una recurrencia cercana al 25% en un seguimiento a 5 años de paciente con cáncer de vesícula biliar estadios I debido a que se subestima el compromiso de los ganglios linfáticos en los estadios tempranos.<sup>(14)</sup> la afección ganglionar puede ser de 2.5% en T1a hasta 15.6% en T1b lo que significa una subestimación cercana al 18.1% de subestimación CVB etapa I.<sup>15,16</sup>

En los casos de etapa 2 dada la afección linfática del 41% y la alta probabilidad de márgenes positivos hasta en un 57% se recomienda que el paciente se someta a una segunda exploración quirúrgica para una resección completa de ganglios linfáticos y una resección formal de los segmentos hepáticos IVb y V. La resección de los sitios de los puertos laparoscópicos también es obligatoria.<sup>15</sup>

Todos los casos de estadio III deberían ser sometidos a una resección quirúrgica radical completa, desafortunadamente el 50% de los casos presentan siembras peritoneales, lo que hace imposible una resección R0. Así también se ha encontrado que la implicación linfática más allá del ligamento hepatoduodenal es un signo grave de mal pronóstico y la resección por debajo de esta área es inútil si está involucrado por el tumor.<sup>17</sup>

La supervivencia para los pacientes en estadio IV es muy baja por lo que estos pacientes solo necesitan tratamientos paliativos como la colocación de stents biliares o manejo del dolor. Las modalidades de quimio radiación implementadas actualmente son modestamente eficaces para ellos. Se recomienda la colecistectomía por encontrarse casos de colecistitis por obstrucción neoplásica del conducto cístico y compromiso necrótico vesicular.

La literatura informa supervivencia a largo plazo para los pacientes con CVB avanzados, pero completamente resecables usando quimioterapia adyuvante a base de gemcitabina o iridotecan. Esto no es cierto para los casos con márgenes positivos o casos irresecables que tienen una supervivencia inferior a 6 meses, sin encontrarse una terapia efectiva actualmente para esos casos.<sup>18</sup>

## **2. JUSTIFICACION**

En un 0.2 a 3.3% de las colecistectomías por patología aparentemente benigna, puede descubrirse en la revisión histopatológica un carcinoma de vesícula biliar. Debido a la alta mortalidad del cáncer de vesícula se busca conocer las características clínicas, epidemiológicas y la experiencia en el manejo de estos casos en el servicio de gastrocirugía del hospital de especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de vesícula biliar es la neoplasia más común de la vía biliar pero poco frecuente en la población general, el hallazgo incidental de esta entidad modifica de manera radical el pronóstico del paciente que es atendido sin sospecha de malignidad y su adecuado manejo definirá el pronóstico de cada uno, dependiendo en gran parte del estadio clínico inicial donde el tratamiento quirúrgico es de vital importancia. La prevalencia de estos casos en el servicio de gastrocirugía del Hospital de

Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI no se ha determinado, por lo tanto, se desconoce la morbilidad y mortalidad de este padecimiento, así como el manejo instaurado en esta población

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la incidencia del cáncer de vesícula biliar incidental encontrado en los procedimientos de colecistectomía realizados por patología vesicular aparentemente benigna?

#### **5. OBJETIVOS:**

##### **5.1 Objetivo General:**

- Determinar la incidencia de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de vesícula de manera incidental en el hospital de especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del centro médico nacional siglo XXI.

##### **5.2 Objetivos Específicos:**

- Conocer las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar atendidos en el hospital de especialidades
- Conocer la morbilidad y mortalidad por cáncer de vesícula incidental en el hospital de especialidades.
- Determinar el tratamiento establecido y su comparación con las guías actuales de manejo.

#### **6. HIPOTESIS**

Las características epidemiológicas del cáncer de vesícula biliar serán similares a lo descrito en la literatura.

#### **7. MATERIAL Y METODOS:**

##### **7.1 Diseño del estudio:**

- Por la maniobra del investigador: Retrospectivo
- Por la direccionalidad: Observacional
- Por la población de estudio: Descriptivo

## **7.2 Población de estudio**

**7.2.1 Universo de estudio:** Pacientes operados en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI por patología vesicular aparentemente benigna con diagnóstico histopatológico de cáncer incidental de vesícula biliar del 1 enero del 2013 hasta al 31 de diciembre del 2018.

**7.2.2 Lugar de estudio:** El estudio se llevó a cabo en un hospital de tercer nivel, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ubicado en Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, código postal 06720, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México

**7.2.3 Población susceptible a participar:** Se incluyeron todos los pacientes colecistectomizados con diagnóstico histopatológico de cáncer de vesícula biliar operados en el servicio de gastrocirugía del hospital de especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo del estudio.

## **7.3 Criterios de selección.**

### **7.3.1 Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años de edad; ambos sexos, con diagnóstico de cáncer incidental de vesícula biliar que hayan sido sometidos a manejo quirúrgico por parte del servicio de gastrocirugía.

### **7.3.2 Criterios de no inclusión:**

- Pacientes con sospecha diagnóstica preoperatoria de malignidad
- Pacientes operados fuera de la unidad

### **7.3.3 Criterios de eliminación:**

- Perdida del expediente clínico.
- Ausencia de datos requeridos

## 8. VARIABLES

Variable	Tipo	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala de medición
<b>Edad</b>	Independiente Cuantitativa Continua	Es el intervalo de tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento a la fecha actual	con base a la referida en el expediente clínico	Años
<b>Genero</b>	Independiente Cualitativa Dicotómica	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo	En base a la respuesta en el apartado de genero	Masculino Femenino
<b>Presencia de Síntomas</b>	Dependiente Cualitativa Nominal	Síntomas más frecuentemente presentes de la población en estudio	Identificar los síntomas en la historia clínica inicial	Síntomas más frecuentes
<b>Comorbilidades y factores de riesgo</b>	Dependiente Cualitativa Nominal	Presencia comorbilidades, así como de uno o más factores de riesgo	Registro de las enfermedades y factores de riesgo coexistentes del paciente	Enfermedades y factores de riesgo
<b>Tipo de cáncer de vesícula</b>	Dependiente Cuantitativa Nominal	Diagnostico histopatológico confirmatorio tras el tratamiento quirúrgico realizado	Determinación del diagnóstico histopatológico confirmatorio	Clasificación histológica OMS 2010
<b>Estadio patológico pos colecistectomía</b>	Dependiente Cualitativa Nominal	Hallazgos histopatológicos que determinan el estadio patológico de la enfermedad	Relación de los hallazgos histopatológicos con el estadiaje tumoral de acuerdo con la 8 edición de la AJCC	Grado de compromiso histológico (I – IV)
<b>Necesidad de reintervención quirúrgica</b>	Dependiente Cualitativa	Numero de paciente que según su estadiaje tumoral requieren de una segunda intervención quirúrgica	Necesidad de reintervención para completar tratamiento oncológico	Si No
<b>Morbilidad</b>	Dependiente Cualitativa Continua	Complicaciones que se presentan como parte del curso de la enfermedad o posterior al tratamiento	Conocer el tipo de complicaciones más frecuentes	Complicaciones más frecuentes
<b>Mortalidad</b>	Dependiente Cualitativa	Número de pacientes que fallecen a causa de la entidad durante el periodo en estudio	Determinar la incidencia de mortalidad de esta entidad	Si No
<b>Adyuvancia</b>	Dependiente Cualitativa	Necesidad de tratamiento adyuvante (Radioterapia y/o Quimioterapia) dependiendo del estadio clínico	Definir la incidencia de terapia adyuvante	Si No

## 9. PLAN DE RECOLECCION DE DATOS

Se recabo los diagnósticos de la base de datos del servicio de anatomía patológica y se revisó el expediente clínico de cada paciente, llenando la hoja de recolección de datos (Anexo 1. Ver hoja de recolección de datos). Se realizó análisis estadístico descriptivo e inferencial.

## 10. ASPECTOS ETICOS

Se tomaron en cuenta aspectos de seguridad y confidencialidad garantizando el anonimato de los pacientes incluidos en la base de datos. Al tratarse de un estudio **retrospectivo, observacional y descriptivo de NO intervención**, de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17, parte I, esta investigación fue considerada como **Sin Riesgo**, definida como "estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza una intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Entre estos estudios se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifiquen ni se traten aspectos sensitivos en su conducta".

El beneficio obtenido en esta investigación es la obtención del conocimiento actualizado basado en la literatura mundial sobre la incidencia del cáncer de vesícula biliar en nuestra población lo cual se podría fortalecer o modificar los planes y políticas de prevención en salud así como optimizar el esquema de tratamiento actual.

El presente estudio de investigación se realizó de acuerdo con las normas éticas de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18a Asamblea medica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 59a Asamblea general, Seúl, Corea, Octubre 2008, así como por la NOM-012-SSA3-2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, garantizando a los pacientes entrevistados el mejor método diagnóstico y tratamiento con el que cuenta esta institución.

Así pues, quedo de manifiesto que el investigador se comprometió a apegarse a la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y lo establecido en las normas y leyes vigentes (estatales, nacionales e internacionales). Ver anexo 2. Consentimiento informado

## **11. ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó análisis estadístico descriptivo e inferencial.

## **12. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

### **12.1 RECURSOS HUMANOS**

- Investigador principal: Dra. Vanessa Ortiz Higareda
- Tesista: Dr. Diego Ernesto Benavides Trejo

### **12.2 RECURSOS FÍSICOS Y FINANCIEROS**

La institución cuenta con los recursos físicos como papel, computadoras, bolígrafos y expedientes clínicos, no se solicita ningún tipo de financiamiento.

### **12.3 FACTIBILIDAD**

Todos los recursos humanos y físicos necesarios para realizar este proyecto estuvieron disponibles para cumplir los objetivos sin contratiempo. Se utilizaron los datos de los expedientes clínicos (diagnostico histopatológico, historial clínico, record quirúrgico, laboratorios, notas medicas) disponibles en el servicio de anatomía patológica y archivo clínico del hospital de especialidades.

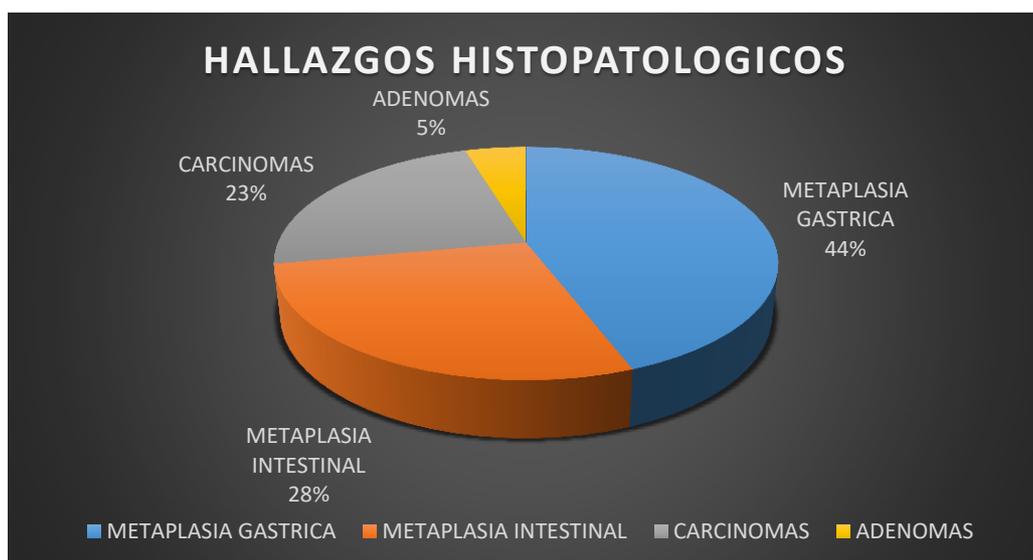
## **13. TIEMPO DEL ESTUDIO**

Recolección de datos: enero 2013 a diciembre 2018

## 14. RESULTADOS

Se revisaron las libretas de registro de las piezas quirúrgicas enviadas al servicio de anatomía patológica entre 01 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2018 encontrándose registradas 1534 vesículas biliares recibida como producto de colecistectomía de las cuales se reportaron 43 metaplasias, 3 displasias y 14 carcinomas. Se solicita a la jefatura de archivo clínico la revisión de los expedientes de los 60 casos encontrados de los cuales solamente se logran revisar 43 expedientes. Este obstáculo en la investigación se presenta dadas las condiciones actuales de almacenamiento de expedientes en nuestra institución, la cual solo mantienen en vigencia para revisión, los expedientes de los dos últimos años y/o los expedientes de pacientes que se mantiene en control por su respectiva especialidad, en nuestro caso muchos de los expedientes se encontraron fuera de vigencia por que los pacientes fueron dados de baja en el registro institucional o porque fueron enviados a un hospital de oncología para seguimiento o porque dejaron de asistir a sus controles por más de un año, así también la transición administrativa del expediente físico a un expediente electrónico limitó la investigación y el análisis de variables.

No se encontraron datos ni expedientes de los casos de displasia, se confirmaron 10 casos de cáncer de vesícula incidental y se descartaron 4 casos, 2 de estos últimos con diagnóstico de adenoma y los otros 2 como carcinoma hepático infiltrante a vesícula. Todo esto gracias a los datos obtenidos con el apoyo de la jefatura de anatomía patológica por la reimpresión del reporte histopatológico de cada caso. La distribución de los hallazgos encontrados se muestra en la gráfica 1.



**Grafica 1. Distribución porcentual de los hallazgos histopatológicos en las piezas de colecistectomía.**

El reporte histopatológico confirmatorio dio como resultado la metaplasia como la anomalía estructural benigna más frecuentemente encontrada en los casos de colecistectomía, seguido del carcinoma de vesícula biliar y posteriormente el adenoma túbulo papilar. Tabla 1. Así también como hallazgo transoperatorio más frecuente se encontró la litiasis vesicular en el 85.7% de los casos.

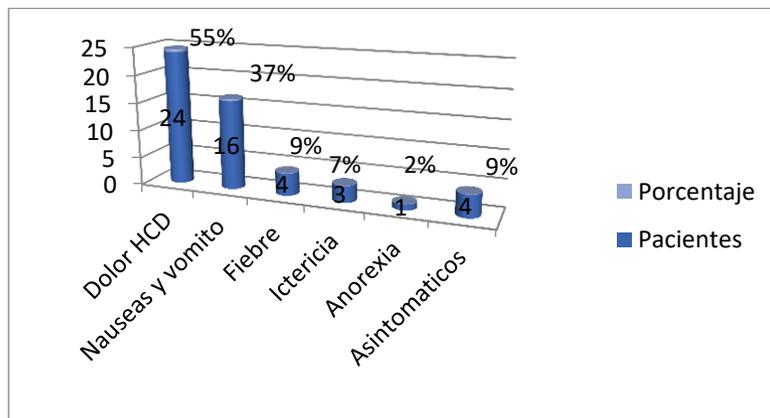
**Tabla 1. Hallazgos clinicopatológicos de los pacientes (n=43) con alteraciones histológicas en las piezas de colecistectomía.**

Características clinicopatológicas observadas	Número (Porcentaje)
<b>Datos demográficos</b> <span style="float: right;"><b>n=43 (%)</b></span>	
Edad	23 – 87 años (53.5 +/- 10)
Sexo	Femenino 87.5%
	Masculino 12.5%
IMC	19.4 – 42.7 (33.2)
<b>Comorbilidades y factores de riesgo</b> <span style="float: right;"><b>n= 43 (%)</b></span>	
Colelitiasis	24 (55.8%)
Hipertensión	14 (32.5%)
Diabetes	8 (18.6%)
Tabaquismo	12 (27.9%)
Enfermedad renal crónica	6 (13.9%)
Cirrosis hepática	4 (9.3%)
Alcoholismo	4 (9.3%)
Pancreatitis	3 (6.9%)
Poliangeitis	1 (2.3%)
Síndrome de Cushing	1 (2.3%)
Deficiencia del factor XII	1 (2.3%)
Purpura trombocitopenica	1 (2.3%)
Cáncer de mama	1 (2.3%)
Enfermedad coronaria	1 (2.3%)
<b>Síntomas presentes</b>	
Dolor de hipocondrio derecho	24 (55.8%)
Náuseas y vomito	16 (37.2%)
Fiebre	4 (9.3%)
Ictericia obstructiva	3 (6.9%)
Anorexia y pérdida de peso	1 (2.3%)
Asintomáticos	4 (9.3%)
<b>Diagnostico prequirúrgico</b>	
Colecistitis	16 (37.2%)
Colelitiasis	12 (27.9%)
Coledocolitiasis	4 (9.3%)
Piocollecisto	1 (2.3%)
Pancreatitis biliar	1 (2.3%)
<b>Técnica quirúrgica</b>	
Laparoscópica	38 (88.3%)
Abierta	5 (11.6%)

La edad promedio de los pacientes colecistectomizados fue de 53 años (entre 23 y 87 años). El 12.5% fue de sexo masculino y el 87.5% fue de sexo femenino.

De los factores de riesgo, así como las comorbilidades más frecuentes se encontró la colelitiasis en un 55.8% como factor de riesgo más frecuente e hipertensión arterial sistémica en 32.5% como comorbilidad asociada más frecuente. Tabla 1.

Los síntomas más frecuentes en los pacientes con alguna alteración de la vesícula biliar encontrada de manera incidental en la pieza de colecistectomía son: dolor abdominal agudo a nivel de hipocondrio derecho el más frecuente 55.8% seguido de nauseas, vomito, fiebre e ictericia.



El diagnostico prequirúrgico más frecuente fue colecistitis en un 37.2% asociado a colelitiasis en un 27.9% así también se presentaron cuadros asociados a pancreatitis biliar y coledocolitiasis.

El tipo de técnica quirúrgica que primó en los procedimientos realizados fue la cirugía laparoscópica en el 88.3% de los casos y tan solo en el 11.6% de los casos se realizó cirugía abierta.

Analizando directamente los casos de carcinoma de vesícula biliar incidental que se presentaron en la población de estudio se encontró una incidencia del 0.65% (n=10) encontrándose como diagnostico histopatológico más común el adenocarcinoma bien diferenciado grado I de la OMS en el 50% de los casos. Con un tamaño promedio de 2.3 cm, la localización más frecuente fue el cuerpo de la vesícula en un 30% seguida de fondo y cuello respectivamente, así como lesiones tumorales que abarcan más de un espacio anatómico.

**Tabla 2. Características histopatológicas del cáncer de vesícula incidental (n=10) de la población en estudio**

<b>Diagnostico histopatológico</b>		<b>n=43 (%)</b>
Metaplasia gástrica		19 (44.1%)
Metaplasia intestinal		12 (27.9%)
<b>Adenocarcinoma</b>		<b>10 (23.2%)</b>
Adenoma túbulo papilar		2 (4.6%)
<b>Datos demográficos</b>		<b>n=10 (%)</b>
Edad		34 – 87 años (53.5 +/- 5)
Sexo		Femenino 90%
		Masculino 10%
<b>Grado de diferenciación histológica del cáncer vesicular</b>		<b>n=10 (%)</b>
Grado 1		5 (50%)
Grado 2		4 (40%)
Grado 3		1 (10%)
<b>Tamaño del tumor</b>		<b>n (%)</b>

Tamaño	1.2 – 5.3 cm (2.3 +/- 1)
<b>Localización del tumor</b>	<b>n (%)</b>
Fondo	2 (20%)
Cuerpo	3 (30%)
Fondo y cuerpo	2 (20%)
Cuerpo y cuello	2 (20%)
Cuello y cístico	1 (10%)
<b>Bordes</b>	<b>n (%)</b>
Positivos	5 (50%)
Negativos	5 (50%)
<b>Invasión perineural</b>	<b>n (%)</b>
Positiva	5 (50%)
Negativa	5 (50%)
<b>Invasión linfoscavular</b>	<b>n (%)</b>
Positiva	5 (50%)
Negativa	5 (50%)
<b>Estadio oncológico pos colecistectomía</b>	<b>n (%)</b>
Estadio I	4 (40%)
Estadio IIA	1 (10%)
Estadio IIB	1 (10%)
Estadio IIIA	2 (10%)
Estadio IIIB	1 (10%)
Estadio IV	0 (0%)

La descripción histopatológica de las piezas quirúrgicas evidenció bordes positivos en el 50% (n=5) de los casos, invasión peri neural en el 50% (n=5) igual que invasión linfoscavular en un 50% (n=5).

El estadiaje oncológico más frecuentemente encontrado con base en la clasificación de Nevin, fue Estadio I en el 40% (Tabla 3).

Estadio	Número de casos	Porcentaje
Nevin I	4	40%
Nevin II	2	20%
Nevin III	2	20%
Nevin IV	1	10%
Nevin V	1	10%
<b>Total</b>	10	100%

**Tabla 4. Hallazgos clínicos de los pacientes con cáncer de vesícula incidental y expediente vigente (n=6)**

<b>Segunda intervención</b>	<b>n=6 (%)</b>
Si	2 (33%)
No	4 (66%)
<b>Adyuvancia</b>	<b>n (%)</b>
Si	5 (83%)
No	1 (17%)
<b>Recurrencia</b>	<b>n (%)</b>
Si	3 (50%)
No	3 (50%)
<b>Supervivencia</b>	<b>al</b>

finalizar el estudio	n (%)
Si	4 (66%)
No	2 (33%)

## 15. DISCUSION.

El cáncer de vesícula biliar es una entidad que de manera cada vez más frecuente se presenta como un hallazgo incidental durante los procedimientos quirúrgicos de la vía biliar. El carcinoma de la vesícula biliar se presenta como el tumor maligno más común de la vía biliar y el sexto más común del tracto digestivo. En nuestra investigación se encontró una incidencia de 0.8%, todos los casos de manera incidental en los 5 años analizados en la investigación y una tasa de incidencia igual a la reportada a nivel mundial <2/100.000 habitantes <sup>19,20</sup>

Los hallazgos encontrados en nuestra investigación son inferiores a los reportados en las series de la literatura, aunque se debe tener en cuenta que nuestro hospital es un tercer nivel, pero no es un centro de referencia oncológico. Aunque esto también depende también de las etnias y las zonas endémicas estudiadas para esta entidad. México no se encuentra dentro de las zonas de mayor prevalencia para esta entidad en el mundo.

Los hallazgos demográficos y epidemiológicos encontrados se asemejan a la literatura, nuestra investigación mostro que la población más frecuentemente afectada fueron las mujeres; con una prevalencia masculino: femenino 1:9, indicando que las mujeres son más susceptibles al carcinoma de vesícula biliar. <sup>21</sup>

Así también se encontró que la edad promedio de aparición de esta entidad en nuestra población fue de 53.5 +/-5 años con un rango de edad entre 34 y 87 años similar a la encontrada en estudios previos en la población mexicana y otras series <sup>3,5</sup>

Entre los casos con cáncer de vesícula biliar incidental, el sexo femenino se encontró como factor de riesgo más frecuente, (90%) seguido de la colelitiasis 55.8%. La colelitiasis ha sido reconocida como una causa de inflamación mecánica crónica, así como una causa de proliferación epitelial permanente de la mucosa de la vesícula biliar que conduce a malignidad. Además de la estrecha relación que asocia un mayor tamaño de los litos con el incremento del cáncer de vesícula, otros predictores de riesgo que se han encontrado son el grosor focal de la pared vesicular, conversión a cirugía abierta,

aumento del diámetro del colédoco, aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, así como el engrosamiento de la pared vesicular sin líquido pericolecístico <sup>22</sup>

De las 1534 piezas quirúrgicas de colecistectomía analizadas histológicamente n=31 (2.02%) presentaron metaplasia como la alteración histológica más frecuente siendo en este caso la metaplasia gástrica en un 61.2% (n=19) la más común seguida de la metaplasia intestinal en un 38.7% (n=12). varios estudios describen los cambios metaplasicos de la mucosa vesicular como una respuesta adaptativa en respuesta a una agresión que genera un estímulo inflamatorio crónico causado por la presencia de litos en contacto con la mucosa de la vesícula biliar. Esta respuesta adaptativa, es decir la metaplasia gástrica o intestinal sugieren fases distintas de la diferenciación epitelial que conducen a la displasia y preceden una lesión maligna de la vesícula biliar en última instancia. Considerándose, así como una entidad precancerosa. <sup>23, 24,25</sup>

Así también se encontraron 2 casos de adenomas de vesícula biliar caracterizados histológicamente como foveolar de glándulas pilóricas e intestinal túbulo papilar, menores de 2 cm sin potencial maligno. Estos adenomas son neoplasias benignas poco frecuentes que a menudo se encuentran asociados con colelitiasis o metaplasias, se piensa que pueden ser la ruta habitual o una ruta menor en el desarrollo de los carcinomas invasivos encontrándose en algunas series displasia de bajo grado hasta en 15%, displasia de alto grado / carcinoma in situ hasta en el 27% y carcinomas invasivos tan solo en el 1% de los casos. Múltiples estudios encontraron que los adenomas de glándulas pilóricas son los más frecuentes seguidos de los intestinales, foveolares y biliares en ese orden respectivamente, se ha encontrado mayor asociación de los adenomas de glándulas pilóricas con los adenocarcinomas (30%) que los de tipo intestinal (3.5%). Así también se subdividen en tubular, túbulo papilar y papilar siendo los primeros los más frecuentes, datos que se relacionan a los encontrados en nuestra investigación <sup>26,27</sup>

El tipo de cáncer de vesícula biliar más frecuente encontrado en nuestra investigación fue el adenocarcinoma en el 100% de los casos, no se reporta una subclasificación histológica del mismo.

De acuerdo al grado de diferenciación encontramos que el 50% de los casos se encontraron en grado I, 30% en grado 2 y 20% en grado 3

El tamaño promedio se midió en 2.3 cm y la localización más frecuente de aparición del mismo fue el cuerpo de la vesícula, este como espacio único o también como parte de lesiones que ocupaban uno o más espacios anatómicos.

En nuestra investigación el estadiaje oncológico más frecuente encontrado fue el estadio I en un 50% así también se encontró en igual proporción casos de estadio temprano y estadio tardío. En los casos reportados como estadio avanzado (n=5) se encontró que el 50% presentaban compromiso positivo de bordes, así como compromiso perineural y linfovascular, signos de mal pronóstico. Otras series evidencian invasión vascular en aproximadamente 15% de los casos e invasión peri neural entre el 25 – 35 % de los casos. La invasión a ganglios linfáticos se ha visto también como un factor de mal pronóstico independiente con una significativa disminución de la supervivencia global con 2 o más ganglios positivos.<sup>28-29</sup>

De los casos de cáncer en estadio avanzado se registraron cinco que fueron enviados a terapia adyuvante, de estos 2 requirieron una segunda intervención para resección radical y completar la linfadenectomía y a pesar de eso presentaron recurrencia con evidencia de metástasis hepáticas y carcinomatosis y se encontraban en manejo paliativo. Se ha encontrado que, aunque se realice una reoperación radical temprana, la recurrencia y la supervivencia se observan hasta en un 40% de los pacientes a 5 años, siendo los factores de riesgo independientes de peor pronóstico el tamaño tumoral T3, la invasión linfática y la enfermedad residual encontrada en la segunda cirugía. Los pacientes que presentan uno o dos factores tienen una supervivencia global a 3 años del 31 y 0% respectivamente y entre un 34 - 61% de los pacientes T1 y T2 presentan enfermedad residual en la segunda cirugía siendo un factor de mal pronóstico disminuyendo la supervivencia global de 62 meses a 19 meses sin diferencias respecto a la ubicación de la enfermedad residual por lo que una segunda intervención se realiza principalmente para completar la estadificación en lugar de mejorar el pronóstico.<sup>30, 31,32</sup>

La mortalidad se presentó en 2 pacientes, uno por patología cardiovascular asociada y otro por alteraciones metabólicas relacionadas con su padecimiento, desconocemos el desenlace de 4 de los 10 casos de carcinoma de vesícula biliar incidental dada la ausencia del expediente para su respectiva revisión y análisis.

En la actualidad y gracias a la cirugía laparoscópica el cáncer de vesícula incidental se encuentra con mayor prevalencia y además en estadios más tempranos, aunque se reporta aumento en la diseminación de la enfermedad a nivel peritoneal y a nivel de los puertos laparoscópicos hasta en el 17% de los casos en algunas series. La colecistectomía laparoscópica sigue siendo la técnica de intervención quirúrgica aceptada para los casos de carcinoma vesicular temprano y se recomienda un procedimiento abierto para los casos de cáncer avanzado que facilite la resección radical y la linfadenectomía completa.<sup>33,34</sup>

No hay suficientes estudios o meta análisis que soporten un beneficio en el uso rutinario de la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante en el cáncer de vesícula biliar avanzado.<sup>35</sup>

## **16. CONCLUSIÓN.**

En la población estudiada el cáncer de vesícula biliar incidental se presenta con una baja incidencia sin encontrarse un pico endémico poblacional, más frecuente en el sexo femenino entre la quinta y la séptima décadas de la vida, se presenta en estadios más tempranos en nuestra población lo cual mejora el pronóstico del paciente. El adenocarcinoma se presentó como el tipo histológico más frecuente y la metaplasia se informó como la alteración histológica más encontrada en las piezas de colecistectomía, presentándose ésta como una de las vías de diferenciación celular que precede a la lesión maligna. Además se coincide con el manejo establecido en la literatura donde se prefiere la colecistectomía simple en los estadios tempranos y una segunda reintervención en los estadios avanzados para realizar una disección hepática y linfadenectomía completa, sin embargo a pesar del manejo médico instaurado, el pronóstico a largo plazo de estos pacientes sigue siendo sombrío encontrándose paciente con altos porcentajes de recurrencia a pesar de una segunda reintervención y un esquema de quimioterapia adyuvante.

**17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>Diciembre 2018 A Marzo 2019</b>	<b>Marzo 2019 A Abril 2019</b>	<b>Mayo 2019 A Junio 2019</b>
<b>ELABORACION DE PROTOCOLO Y REVISION POR COMITES DE ETICA E INVESTIGACION</b>	<b>X</b>		
<b>IDENTIFICACION DE CASOS</b>		<b>X</b>	
<b>RECOLECCION DE DATOS</b>		<b>X</b>	
<b>ANALISIS DE DATOS</b>			<b>X</b>
<b>REPORTE FINAL Y PRESENTACION DE RESULTADOS</b>			<b>X</b>

## 18. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Boutros C, Gary M, Baldwin K, Gallbladder cancer: Past, present and an uncertain future, *Surg Oncol* 2012; 21: e183 - e191
- 2) Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update, *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3978 – 3998
- 3) Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, y colabs, Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. *GAMO* 2012; 11 (6): 371-379.
- 4) Wernberg J, Lucarelli D, Gallbladder Cancer. *Surg Clin N Am* 2014; 94:343 - 360
- 5) Castillo J, Romo C, Ruiz J, Cáncer de vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a la colecistectomía. Prevalencia e incidencia en el Hospital Angeles pedregal. *Medigrafic* 2010; Vol 8: No 3
- 6) Pawlik T, Gleisner AL, Incidence of Finding Residual Disease for Incidental Gallbladder Carcinoma: Implications for Re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1478 - 1487
- 7) Dincel O, Goksu M, Importance of routine histopathological examination of a gallbladder surgical specimen: Unexpected gallbladder cancer. *J Can Res Ther* 2018; 14: 1325 - 1329
- 8) Soreide K, Guest R.V, Harrison E.M, Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *BJS* 2019; 106: 32 - 45
- 9) Roa I, De aretxabala X, Araya J, Preneoplastic Lesions in Gallbladder Cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93: 615 - 623
- 10) Vega E, Vinuela E, Okuno M, Incidental versus non-incidental gallbladder cancer: index cholecystectomy before oncologic re-resection negatively impacts survival in T2b tumors. *j.hpb* 2018; 12: 006
- 11) Kumar S, Bhorawal S, Muduly D, Multimodality management of incidentally detected gall bladder cancer: long term results from a tertiary care cancer centre. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 128 - 133
- 12) Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, Incidental gallbladder cancer during laparoscopic Cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4019 – 4027
- 13) American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 8th edition. New York: Springer International Publishing; 2017.
- 14) Farzad K, Samad B, Seyed M, Surgical treatment of gallbladder carcinoma: a critical review. *Updates Surg. Italian Society of surgery* 2015; 12
- 15) Downing SR, Cadogan KA, Ortega G, Oyetunji TA, Siram SM, Chang DC, Ahuja N, Leffall LD Jr, Frederick WA. Early stage gallbladder cancer in the surveillance, epidemiology, and end results database: effect of extended surgical resection. *Arch Surg*. 2011;146(6):734–738
- 16) Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg*. 1991; 15:337–343
- 17) Fong Y, Wagman L, Gonen M et al. Evidence-based gallbladder cancer staging: changing cancer staging by analysis of data from the National Cancer Data base. *Ann Surg* 2006; 243(6): 767–771
- 18) Yang R, Wang B, Chen YJ, Li HB, Hu JB, Zou SQ. Efficacy of gemcitabine plus platinum agents for biliary tract cancers: a meta-analysis. *Anticancer Drugs* 2013; 24(8): 871–877

- 19) Hao-Xin S, Hu-Wei S, Xin-Jian X et al. Clinical epidemiological survey of gallbladder carcinoma in northwestern china, 2009-2013: 2379 casos in 17 centers, *Cronic Diseases and translational medicine* 2017; 3: 60-66
- 20) Geramizadeh B, Kashkooe A. Incidental Gallbladder Adenocarcinomain Cholecystectomy Specimens; A Single Center Experience and Review of the Literature. *Middle East J Dig Dis* 2018; Vol 10: No 4
- 21) Pandey M, Shukla VK. Lifestyle, parity, menstrual and reproductive factors and risk of gallbladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 269-272.
- 22) Goussous N, Maqsood H, Patel K. Clues to predict incidental gallbladder cancer. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2018; 17: 149 – 154
- 23) Vasconcelos J, Fares M, Kenji R. Intestinal metaplasia in gallbladders: prevalence study. *Sao Paulo med J* 2008; 126 (4): 220 – 222
- 24) Sharma R, Chander B, Kaul R. Frequency of gall bladder metaplasia and its distribution in different regions of gall bladder in routine cholecystectomy specimens. *Int J Res Med Sci* 2018 Jan; 6 (1): 149 – 153
- 25) Ozgun G, Balaban Adim S, Ugras N. A mimicker of gallbladder carcinoma: cystic gastric heterotopia with intestinal metaplasia. *Turk patoloji Derg* 2017; 33: 58 – 61
- 26) Mukhopadhyay S, Landas SK. Putative precursors of gallbladder dysplasia: a review of 400 routinely resected specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(3): 386 – 90
- 27) Albores-Saavedra J, Chable-Montero F, Gonzalez-Romo M. Adenomas of the gallbladder. Morphologic features, expression of gastric and intestinal mucins, and incidence of high-grade dysplasia/carcinoma in situ and invasive carcinoma. *Human Pathology* 2012; 43: 1506 – 1513
- 28) Saei-Hamedani F, Garcia-Buitrago M. Pyloric gland adenoma of gallbladder: a review of diagnosis and management. *Advances in medicine* 2018; 4
- 29) Varshney S, Buttirini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *EJSO* 2002; 28: 4 – 10
- 30) Jin-Yong L, Dou-Sheng B, Bao-Huan Z. Positive relationship between number of negative Lymph nodes and duration of gallbladder cancer cause-specific survival after surgery. *Cancer Management and Research* 2018; 10: 6961 – 6969
- 31) Addeo P, Centonze L, Locicero A. Incidental gallbladder carcinoma discovered after laparoscopic cholecystectomy: identifying patients who will benefit from reoperation. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2017; 12
- 32) Watson H, Dasari B, Wyatt J. Does a second resection provide a survival benefit in patients diagnosed with incidental T1b/T2 galbladder cancer following cholecystectomy?. *J.HPB* 2016; 11: 006ç
- 33) Gil L, de Aretxabala X, Lendoire J. Incidental gallbladder cancer: how residual diseases affects outcome in two referral hpb center from south America. *Wordl J Surg* 2018; 08
- 34) Wang Z, Li Y, Jiang W. Simple cholecystectomy is adequate for patients with T1b gallbladder adenocarcinoma > 1cm in diameter. *Front. Oncol* 2019; 9: 409
- 35) Hakeem A, Papoulas M, Menon K. The role of neoadjuvant chemotherapy for advanced gallbladder cancer: a systematic review. *European Journal of Surgycal Oncology* 2018; 08: 020

## 19. ANEXOS

### ANEXO 1. Tabla de recolección de datos

Cáncer de Vesícula Biliar Incidental					
NSS:		Folio Consecutivo:			
Genero	F	M	Comorbilidades		Estadio patológico
Edad			Diabetes		Estadio I
			Hipertensión		Estadio II
Síntomas			Hipotiroidismo		Estadio III
Dolor HCD			Colelitiasis		Estadio IV
Fiebre			Cáncer		Estadio V
Ictericia			Otros		T
Vomito					N
Pérdida de peso			Marcadores Tumorales		M
Otros			CA 19-9		
			ACE		
Dx Preoperatorio			Factores de Riesgo		Tipo histológico
			Tabaquismo		Adenocarcinoma
			Alcoholismo		Metaplasia Intestinal
					Metaplasia Gástrica
Colecistectomía		Reintervención Qx			Displasia
Laparoscópica		Si			Pólipo (Tamaño)
Abierta		No			Otro
Hallazgos Transoperatorios					
Referencia a Oncología:					
Adyuvancia:					
Seguimiento (Meses):					
Complicaciones:					
DEIH:					
Mortalidad:					
Observaciones:					

**ANEXO 2. Consentimiento informado**

 <b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b> SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL	
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>	
Nombre del estudio:	Carcinoma incidental de vesícula biliar en un hospital de tercer nivel
Lugar y fecha:	Hospital de especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del centro médico nacional siglo XXI. México, D.F. Julio de 2019
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p><b>Justificación:</b> Debido a que se desconoce el número de pacientes afectados por cáncer de vesícula biliar incidental en nuestra población. Su participación en este estudio le permitirá conocer con objetividad los resultados de incidencia y prevalencia, así como las características clínicas y los factores de riesgo que con más frecuencia de presentan en esta entidad en nuestra población.</p> <p><b>Objetivo Principal:</b> Usted conocerá el número de casos de cáncer de vesícula biliar encontrado de manera incidental en paciente colecistectomizados durante los últimos 5 años en el hospital de especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del centro médico nacional siglo XXI.</p> <p><b>Objetivos Específicos: (1)</b> Usted sabrá la edad, sexo y las características clínicas más frecuentemente encontradas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar incidental atendidos en el hospital de especialidades. <b>(2)</b> Usted conocerá las enfermedades asociadas a este padecimiento y necesidad de reintervención quirúrgica. <b>(3)</b> Usted logrará identificar los factores de riesgo más frecuentemente relacionados con esta entidad</p>
Procedimientos:	Revisión del expediente clínico
Posibles riesgos y molestias:	De acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la ley general de salud se considera un estudio <b>sin riesgo</b> .
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted obtendrá el conocimiento sobre la incidencia del cáncer de vesícula biliar encontrado de manera incidental en nuestra población, factores de riesgo más frecuentes y morbilidad asociada
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Ninguno
Participación o retiro:	Usted puede decidir no participar en el estudio en cualquier momento y no se usará la información obtenida en el expediente clínico.
Privacidad y confidencialidad:	No se revelará su nombre, número de afiliación o algún otro dato que comprometan la identidad como participante. Los datos obtenidos en los reportes y el expediente clínico se usarán con estricta confidencialidad sin que se revele ningún aspecto de los mismos.

\_\_\_ No acepto el uso de la información el uso de mi expediente clínico.

\_\_\_ Acepto el uso de la información de mi expediente clínico.

En caso de dudas o aclaraciones con respecto al estudio podrá dirigirse a:

Dr. Diego Ernesto Benavides Trejo  
[diegobenavides7@hotmail.com](mailto:diegobenavides7@hotmail.com)  
5576683871

Dra. Vanessa Ortiz Higareda  
[higared@hotmail.com](mailto:higared@hotmail.com)  
55 54 51 05 14

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330, 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Nombre y firma del sujeto: \_\_\_\_\_

Nombre y firma testigo 1: \_\_\_\_\_

Nombre y firma testigo 2: \_\_\_\_\_

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento: \_\_\_\_\_