



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIVERSIDAD VERACRUZANA

Hospital de Especialidades No. 14
IMSS, Veracruz
“Adolfo Ruíz Cortines”



Protocolo de investigación

**INCIDENCIA DEL CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR EN PACIENTES
SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA POR PATOLOGÍA BENIGNA
EN LA POBLACIÓN DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 14
DEL IMSS, VERACRUZ.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD MÉDICA
EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA

DR. ALAN HERNÁNDEZ VILLASEÑOR

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE CIRUGÍA GENERAL

ASESORES:

DR. OCTAVIO ÁVILA MERCADO

Veracruz, Ver. Febrero, 2017.

DEDICATORIA

Les agradezco a mi profesores, compañeros, grandiosa esposa, queridos padres y demás familiares por todo su apoyo durante éstos cuatro años en los que realicé este estudio de posgrado y por supuesto un especial agradecimiento a los pacientes que nos permiten colaborar con ellos para alcanzar su salud.

Este trabajo está dedicado a mis padres, esposa y pequeño Alan.

Gracias.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

DR. OCTAVIO ÁVILA MERCADO

Adscripción: médico adscrito al servicio de cirugía general UMAE 14, Veracruz, Veracruz.

Profesor titular de la especialidad de Cirugía General

Matrícula: 99366211

Turno: vespertino

Horario: 14:30-20:30 h

Dirección física: Av. Cuauhtémoc s/n, col. Formando Hogar, Veracruz, Veracruz.

Correo electrónico: droctavioavila@yahoo.com.mx

Teléfono: 2292654680

NOMBRE DEL ALUMNO QUE PRESENTA LA TESIS:

DR. ALAN HERNÁNDEZ VILLASEÑOR

Residente de 4º año Cirugía General UMAE 14, Veracruz, Veracruz.

Matrícula: 98320905

Dirección física: Av. Cuauhtémoc s/n, col. Formando Hogar, Veracruz, Veracruz.

Correo electrónico: al_an15_11@hotmail.com

Teléfono: 2721289843

LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO:

Servicio de Cirugía General. Archivo clínico y departamento de Anatomía Patológica.

Hospital de Especialidades No. 14, IMSS Veracruz, Veracruz.

Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines"

ÍNDICE

1. Resumen	5
2. Introducción	6
3. Antecedentes científicos (marco teórico)	6
4. Planteamiento del problema	15
5. Justificación	15
6. Objetivos (general y específicos)	15
7. Hipótesis	16
8. Metodología	16
8.1 Clasificación del diseño del estudio	
8.2 Población de estudio	
8.3 Criterios de selección	
8.4 Muestra	
8.5 Variables	
9. Descripción del estudio	18
10. Instrumentos de recolección	18
11. Administración del trabajo	19
11.1 Cronograma	
11.2 Recursos humanos	
11.3 Recursos físicos y materiales	
11.4 Presupuesto	
12. Resultados	20
13. Discusión y conclusiones	23
14. Bibliografía	24
15. Anexos	26

RESUMEN

TITULO: Incidencia del cáncer de vesícula biliar en pacientes sometidos a colecistectomía por patología benigna en la población del Hospital de Especialidades No. 14 del IMSS, Veracruz.

OBJETIVO: Determinar la incidencia del cáncer de vesícula biliar en los pacientes sometidos a colecistectomía por patología benigna en la población del Hospital de Especialidades No. 14, IMSS Veracruz, durante el periodo de enero del 2012 a marzo del 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir el género y edad de los sujetos con cáncer de vesícula biliar sometidos a colecistectomía por patología benigna de vesícula biliar.
- Conocer la variante histopatológica más frecuente de cáncer de vesícula biliar en ésta población.

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, retrospectivo, descriptivo, cohorte longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

Se hará revisión de las libretas de los reportes del departamento de Anatomía Patológica en el periodo comprendido entre enero 2012 a marzo 2015 identificando los casos de cáncer de vesícula biliar de pacientes sometidos a colecistectomía con diagnóstico preoperatorio de patología benigna.

Se registrarán el género del paciente, la edad y el diagnóstico histopatológico.

Se verificará en archivo clínico que los pacientes sometidos a colecistectomía, se hayan intervenido por patología benigna ya sea crónica o agudizada.

Se tomarán los datos al respecto del tipo de cáncer y su grado de diferenciación. Al ser un estudio de incidencia, el análisis estadístico a aplicar será frecuencia, media, moda y mediana.

PALABRAS CLAVE: Colecistectomía. Cáncer de vesícula biliar.

MARCO TEÓRICO

Introducción

El cáncer de vesícula es la neoplasia maligna más común del tracto biliar representando el 80-95% de los cánceres del tracto biliar a nivel mundial. Este se desarrolla en un periodo de 5 a 15 años cuando la metaplasia progresa a displasia, carcinoma in situ, y posteriormente, cáncer invasor¹.

Un resultado satisfactorio depende del diagnóstico temprano y la resección quirúrgica. Menos del 10% de los pacientes tienen tumores resecables en el momento de la cirugía; mientras que cerca del 50% tienen metástasis a ganglio linfáticos².

Silenciosa en sus inicios, este cáncer parece ser asintomático hasta que la enfermedad progresa a un estadio avanzado e incurable. De hecho, el rango de vida promedio para los pacientes con cáncer de vesícula es de 6 meses con 5 años de supervivencia en el 5% de los pacientes. Este rango de alta mortalidad se justifica en parte por hechos anatómicos: la pared de la vesícula carece de una capa serosa adyacente al hígado; su tejido conectivo perimuscular se continúa con el tejido conectivo del hígado, facilitando la invasión y progresión metastásica³.

Factores de Riesgo

Dentro de los factores de riesgo para este padecimiento se identifica como más significativa la edad; la información disponible, muestra una relación directa con la edad del paciente⁴, tal y como se infiere de las estadísticas obtenidas durante el 2010, en los Estados Unidos, que revelan, la incidencia por edad, así de cada 100,000 en rangos de edad entre los 20 a 49 años se estima en 0.16/100,000, de los 50-64 años se incrementa en un 1.47/100,000, de los 65 a 74 años a 4.91/100,000, y de 8.69/100,000 para individuos en el promedio de 75 años de edad.

El Género se ubica como el segundo factor de riesgo las mujeres se ven afectadas de 2 a 6 veces más que los hombres, el rol en la expresión de los receptores para estrógeno y progesterona en el cáncer de vesícula biliar no tiene diferencia significativa entre hombres y mujeres. Sin embargo, la co-expresión de ambos receptores es mayor en las mujeres en el cáncer de vesícula comparado con los hombres⁵.

La incidencia del carcinoma de vesícula biliar es extremadamente variable según las regiones geográficas y los grupos étnicos raciales, con un margen de incidencia anual que oscila entre los 2-13 /100, 000 habitantes. El rango de incidencia es extraordinariamente alto en América Latina y Asia, relativamente alto en algunos países en Europa del Este y Central (Hungría, Alemania y Polonia), más bajo en Estados Unidos y aún más bajo en los países de Europa del Oeste y Mediterráneo (Reino Unido, Francia y Noruega).

El cáncer de vesícula tiende a afectar particularmente poblaciones indígenas, grupo que representa 704.4 millones de personas, es decir, el 11% de la población mundial^{3,6}; en la *Figura 1* se puede apreciar gráficamente éste fenómeno

En México, la incidencia es desconocida; sin embargo en un hospital regional del IMSS de Monterrey Nuevo León se reportó una incidencia de 0.54% en relación a 15,000 colecistectomías realizadas a lo largo de 10 años²⁶, a través de un muestreo censal correspondiente a tres años (2001 al 2005) el cual incluyó a 4,548 vesículas.

La asociación Mexicana de Cirugía General, en las guías de manejo de cáncer de vesícula biliar publicadas en 2014; hace referencia al hecho de que no hay estadísticas precisas en México; no obstante, en el año 2002 se notificaron histológicamente 1022 casos de carcinoma de vesícula biliar, ubicándolo en el décimo lugar por incidencia (0.7%) de las neoplasias malignas y una tasa de incidencia de 0.7/100,000 año, sin haber predilección por género.²⁷

Así mismo en el hospital Ángeles del Pedregal donde se incluyeron 3,420 piezas recolectadas en un periodo de seis años, se encontraron solamente nueve casos de cáncer, reflejando una prevalencia de 0.26 por cada 100 pacientes en tanto que la incidencia fue de 2.6 casos por cada 1000 pacientes sometidos a colecistectomía, siendo con mayor frecuencia en mujeres con una razón de 2 a 1.²⁸

La colelitiasis representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de malignidad, estando presentes en al menos el 85% de los paciente con cáncer de vesícula biliar.

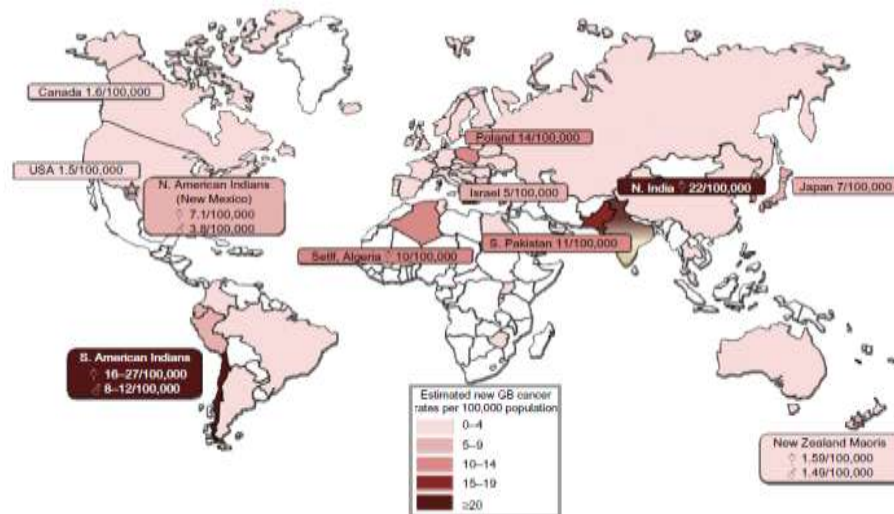


Figura 1. Incidencia mundial del cáncer de vesícula biliar.

Nota: Los rangos de incidencia de cáncer de vesícula biliar son mayores en ciertas etnias, particularmente mujeres indígenas de América del Sur y del norte de India. Estadística obtenida de Cancer Incidence in Five Continents, Vol IX. 10. Imagen adaptada con autorización de Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172-187.

Se ha constatado que menos del 3% de los individuos con colelitiasis tienen cáncer vesicular, es notorio señalar, que existe una relación directa entre el tamaño de los litos y el riesgo de padecer cáncer, los litos de más de 3 cm conllevan un incremento de riesgo 10 veces mayor con los cálculos pequeños⁷, adicionalmente la composición de los litos también es importante, habiendo más prevalencia con las formadas por colesterol, esto se sustenta en que la litiasis provoca una irritación local en la mucosa e inflamación crónica, probablemente contribuyendo a la producción local de carcinógenos como los ácidos biliares secundarios⁸.

Los daños causados por una inflamación crónica recurrente causan daño en el ADN, haciendo que el tejido haga varios intentos de restauración, liberación de citoquinas y factores de crecimiento; predisponiendo a la transformación oncogénica.

Los mediadores, como el factor nuclear kappa beta, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, citoquinas inflamatorias, prostaglandinas y ácidos microribonucleicos, pueden ser oncogénicos actuando a través de cambios en la proliferación celular, muerte celular (apoptosis), mutación del ADN, metilación del ADN y angiogénesis⁹.

La inflamación crónica implica depósitos de calcio en la pared de la vesícula biliar, adquiriendo entonces el término vesícula “en porcelana”. La frecuencia de esta calcificación, aunque infrecuente (menos del 1% de los especímenes de vesículas biliares), tiende a ocurrir en mujeres mayores en la sexta década de la vida, y se asocia a cáncer de vesícula en un 12-61%¹⁰.

Las Infecciones, como la colangitis crónica bacteriana, es un riesgo evidente para el desarrollo de cáncer del tracto biliar, los organismos implicados son *Salmonella* sp. (*S. typhi* y *S. paratyphi*) y *Helicobacter* (*H. bilis*), la transformación maligna se lleva a cabo a través de la inflamación crónica en sí misma y las alteraciones en los genes supresores de tumores (p53) o protooncogénos (mutaciones de K-Ras)¹¹.

Dentro de estos procesos inflamatorios se distingue la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), síndrome crónico inflamatorio ligado a la inflamación crónica y carcinogénesis, la cual, se supone relacionada a la inflamación que produce la secuencia metaplasia-displasia-carcinoma. Los pacientes con CEP, deben ser sometidos a una revisión anual en busca de cáncer vía ultrasonido abdominal como tamizaje para identificar masas, el tamaño de las lesiones de más de 0.8 cm¹² es el indicador para realizar colecistectomía.

Los Factores de Riesgo Ambientales, como la exposición de metales pesados níquel y cadmio por ejemplo, el consumo de tabaco y algunos medicamentos como metildopa e isoniazida se han implicado como factores de riesgo⁸, así como la obesidad (IMC > 30) incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar¹³.

Los pólipos también están en la categoría de factores de riesgo , cerca del 5% de los adultos tienen pólipos vesiculares, siendo la mayoría pseudo-pólipos con potencial neoplásico, son ejemplos representativos los pólipos de colesterol (colesterosis), los compuestos por macrófagos “espumosos” (60% de todos los pólipos de la vesícula), adenomiosis (25%), la mucosa hiperplásica o pólipos inflamatorios (10%) y los constituidos por tejido fibrótico o granulación.

En términos de pólipos neoplásicos, los adenomas benignos constituyen el 4% de todos los pólipos de la vesícula, su tamaño oscila entre 0.5-2 cm, y no está bien definido si estos pólipos benignos progresan a adenocarcinomas, ya que los criterios que predicen datos de malignidad son: los pólipos grandes (>10 mm), una masa solitaria o sésil, litiasis asociada a edades mayores a 50 años, y lo más importante, el rápido crecimiento del pólipo¹³.

Los pólipos de la vesícula que no sean resecados deben ser vigilados por ultrasonidos seriados a intervalos de 6-12 meses, así como los pólipos benignos que no crecen¹⁴.

La Unión anómala del conducto pancreatobiliar, es una malformación congénita en la que el conducto pancreático drena en la vía biliar fuera de la pared duodenal. Esta variante se detecta por medio de una colangiografía, ya sea por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), o a través del ultrasonido endoscópico (UE).

Esta malformación, produce un mal funcionamiento en el esfínter de Oddi, produciendo un reflujo pancreático en los conductos biliares y la vesícula favoreciendo cambios malignos en la mucosa, el 10% de los pacientes con cáncer en la vesícula tienen ésta anomalía y debe considerarse una colecistectomía profiláctica¹⁵.

La Genética, es un factor de riesgo que hay que considerar, las alteraciones genéticas comunes están en los oncogenes, genes supresores tumorales, inestabilidad microsatelital y la metilación de áreas promotoras de genes.

Las vías propuestas de la carcinogénesis incluyen: 1) inflamación mediada por litiasis, mutación del p53 y carcinoma eventual; 2) mutaciones puntuales del K-ras que contribuyen a formación de epitelio atípico y carcinoma (secuencia hiperplasia-carcinoma observada en pacientes con unión anómala del conducto pancreatobiliar); y 3) el potencial local neoplásico de los pólipos de la vesícula que contribuye a mutaciones secundarias del K-ras¹⁶.

Resultados

La supervivencia es críticamente dependiente del diagnóstico temprano, muchos de los casos de cáncer de vesícula se descubren de forma incidental al momento de la colecistectomía, desafortunadamente, debido a que se encuentra ya en un estadio avanzado en el momento del diagnóstico, la relación de la recurrencia pese a la intervención quirúrgica es alta.

Estadificación y Patología

Si se dá un diagnóstico temprano relacionado a la resección quirúrgica (R0 resección), la supervivencia a los 5 años de éstos paciente sobrepasa el 95%, si se da una invasión limitada a la mucosa o submucosa (Tis = in situ o T1 = confinado a la lamina propia o muscularis).

El pronóstico empeora cuando el tumor invade las capas profundas de la vesícula biliar, en este caso, la supervivencia de 5 años es del 70% en aquellos casos en donde se involucra a la subserosa (T2 = invasión del tejido conectivo perimuscular), cayendo al 0% en el momento en que se distribuye a los órganos adyacente (T3 = penetración de serosa). La progresión de los tumores T2 a T4 incrementa la relación de metástasis a distancia de un 16-79% y, el riesgo de invasión ganglionar es del 33-69%¹⁷.

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, representando el 98% de todos los tumores de vesícula, los cuales pueden clasificarse considerando su evolución en cuatro estadios o etapas: En el estadio I de la enfermedad, el tumor invade la lámina propia o la capa muscular. El estadio II se designa por la perforación de la serosa y/o la afectación de estructuras adyacentes. Ambos estadios I y II son potencialmente resecables con un intento de curación.

Generalmente el estadio III indica una enfermedad local irresecable, con consecuencia de una invasión vascular o la afectación de múltiples órganos adyacentes, finalmente el estadio IV representa la no resecabilidad debido a metástasis a distancia¹⁸. *Figura 2, 3 y 4.*

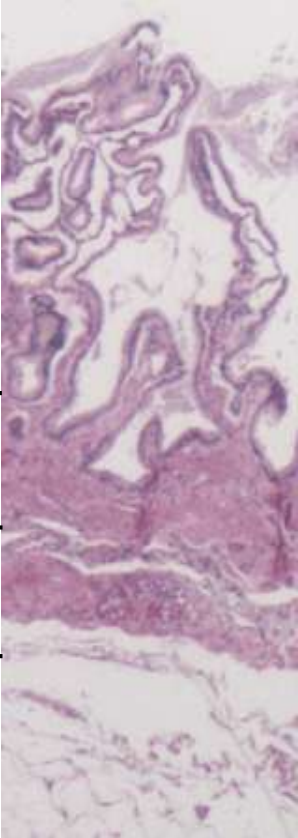
Tumor primario (T)			<p>T1a – Lamina Propia</p> <p>T1b – Muscularis propia</p> <p>T2 – Tejido conectivo perimuscular; no más allá de serosa</p> <p>T3 – Perfora serosa y/o hígado y/o estructura adyacente</p> <p>T4 – Tumor invade porta/arteria hepática o estructuras extrahepática</p>
Tx	Tumor primario no valorable		
T0	Sin evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor invade la lamina propia o la capa muscular		
T1a	Tumor invade la lamina propia		
T1b	Tumor invade la capa muscular		
T2	Tumor invade tejido conectivo perimuscular; sin extensión más allá de la serosa o dentro del hígado		
T3	Tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o invade directamente el hígado y/o alguna otra estructura u órgano adyacente, tales como estómago, duodeno, colon, páncreas, epiplón, o vía biliar extrahepática		
T4	Tumor invade vena porta o arteria hepática o invade dos o más estructuras u órganos extrahepáticos		
Ganglios linfáticos regionales (N)			
Nx	Ganglios linfáticos regionales no valorables		
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales		
Metástasis a distancia (M)			
Mx	Metástasis a distancia no valorable		
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Estadificación			
Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa IA	T1	N0	M0
Etapa IB	T2	N0	M0
Etapa IIA	T3	N0	M0
Etapa IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa III	T4	Cualquier N	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Figura 2. Histología y estadificación del cáncer de vesícula biliar.

Histología cortesía del Dr S Urbanski, Departamento de Patología, Universidad del Calgary. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clinical Epidemiology*, 2014:6.

ESTADIO	DEFINICIÓN
I	Tumor invade mucosa
II	Tumor invade mucosa + muscularis
III	Tumor invade mucosa + muscularis + subserosa
IV	Tumor invade las 3 capas de la vesícula + ganglio cístico
V	Tumor se extiende al lecho hepático o existen metástasis

Figura 3. Estadificación de Nevin.

Kanthan R, et al. Gallbladder Cancer in the 21st Century. *Journal of Oncology*, 2015.

De manera resumida se muestra en la figura 4 las características asociadas a cada uno de los estadios del tumor.

ESTADIO	I	II	III	IV
Invasión capsular	Sin invasión capsular (S ₀)	Sospecha de invasión capsular (S ₁)	Invasión capsular marcada (S ₂)	Invasión directa a víscera adyacente (S ₃)
Invasión hepática	Sin invasión hepática (Hinf ₀)	Sospecha de invasión hepática (Hinf ₁)	Invasión hepática marcada alrededor de vesícula (Hinf ₂)	Invasión hepática extensa (Hinf ₃)
Invasión de vía biliar	Sin involucrar vía biliar extrahepática (Binf ₀)	Sospecha de invasión biliar (Binf ₁)	Invasión biliar marcada (Binf ₂)	Invasión extensa de conducto biliar (Binf ₃)
Metástasis ganglios linfáticos	Sin metástasis a ganglios linfáticos (N ₀)	Metástasis a ganglios linfáticos alrededor de vía biliar extrahepática (grupo primario, N ₁)	Metástasis a ganglios linfáticos de ligamento hepatoduodenal (grupo secundario, N ₂) o área circundante (grupo terciario, N ₃)	Metástasis más distantes que en el estadio III (cuarto grupo, N ₄)
Metástasis hepáticas	Sin metástasis hepáticas (H ₀)	Sin metástasis hepáticas (H ₀)	Sin metástasis hepáticas (H ₀)	Metástasis hepáticas en 1 lóbulo (H ₁) o pequeñas metástasis hepáticas en lóbulos bilaterales (H ₂) o múltiples metástasis hepáticas en lóbulos bilaterales (H ₃)
Diseminación peritoneal	Sin diseminación peritoneal (P ₀)	Sin diseminación peritoneal (P ₀)	Sin diseminación peritoneal (P ₀)	Diseminación peritoneal cerca del tumor (P ₁) o número pequeño de diseminaciones peritoneales distantes al tumor (P ₂) o múltiples diseminaciones peritoneales distantes al tumor (P ₃)

Figura 4. Sistema de estadificación de la Sociedad Quirúrgica Biliar Japonesa (Japanese Biliary Surgical Society)

Kanthan R, et al. Gallbladder Cancer in the 21st Century. *Journal of Oncology*, 2015.

Diagnóstico

Los síntomas abdominales son vagos y a menudo pueden enmascarar un diagnóstico de mayor importancia, los pacientes con cáncer de vesícula biliar presentan síntomas inespecíficos, como pérdida de apetito y pérdida de peso antes de tener ictericia; un ultrasonido puede revelar una masa polipoidea y en algunas ocasiones invasión a estructuras adyacentes. Los hallazgos incidentales incluyen la presencia de colelitiasis y calcificación, en la forma de vesícula “en porcelana”, así como el engrosamiento de la pared >3 mm y un aumento en la vascularidad, estos son hechos sonográficos que también pueden significar potencialmente malignidad¹⁹.

El ultrasonido endoscópico (UE) es actualmente la modalidad definitiva para estadificar el cáncer de vesícula, que además, ofrece la toma de biopsia por aspiración de aguja fina²⁰.

La tomografía computada (TC) puede ayudar en la identificación de la extensión a ganglios linfáticos, invasión a hígado o metástasis a distancia. La resonancia magnética estándar es la que menos valor tiene, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y la angiografía por resonancia magnética tridimensional detectan la invasión vascular con una sensibilidad y especificidad aproximadamente del 100 y 87% respectivamente y la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) identifica la captación de la fluorodesoxiglucosa por las células tumorales. Los escaneos por PET son útiles para la diferenciación de las formas benignas y malignas en la estadificación preoperatoria y para detectar la enfermedad residual postoperatoria¹⁶.

Manejo Quirúrgico

Un cáncer en etapas tempranas puede imitar un cuadro de colecistitis, cuando se presenta con un dolor abdominal típico que garantiza una colecistectomía, estas formas de presentación de cáncer incidental se detectan histológicamente en el 0.3-3% de las colecistectomía realizadas de forma laparoscópica por colelitiasis.

La recurrencia en el sitio de algún puerto durante un abordaje laparoscópico puede presentarse en un 17% de los casos donde se descubre un cáncer de vesícula no sospechado. Aquí un derrame accidental de bilis implanta células tumorales en el sitio de inserción del trócar, produciendo recurrencia, el plan quirúrgico para un paciente con cáncer de vesícula sospechado requiere un abordaje quirúrgico abierto.

Una colecistectomía simple se reserva para los casos T1a y ofrece la cura quirúrgica, para las lesiones T1b la extensión del proceso maligno a la capa muscular requiere un abordaje más radical dado que los pacientes ameritan una colecistectomía con resección amplia que abarque el segmento IVb y V hepáticos así como linfadenectomía portal.

En casos con lesiones T3 se requiere practicar una hepatectomía derecha extensa con posibilidad de lobectomía del lóbulo caudado, linfadenectomía regional y extracción de estructuras afectadas, desafortunadamente las lesiones T4, son irreseccables y lo más apropiado es la terapia paliativa²¹.

Terapias Adyuvantes

Los pacientes a menudo se presentan con una enfermedad avanzada o con una recurrencia locoregional posterior a una cirugía, en esta situación los regímenes alternativos son más apropiados.

Existen tres clases de quimioterapéuticos: gemcitabina, fluoropirimidinas y compuestos de platinos, la monoterapia tiene un efecto limitado, mientras que la terapia utilizando gemcitabina y cisplatino ofrece una ventaja significativa de supervivencia para los pacientes con enfermedad avanzada. La radioterapia ha probado ser de poca utilidad en los casos de enfermedad avanzada siendo limitado su uso a una terapia adyuvante²².

Pronóstico

Los factores pronósticos que pueden ayudar a predecir la supervivencia después de una resección incluyen: el estadio T durante la identificación inicial de la lesión, la extensión a ganglios linfáticos, metástasis y la ictericia, la cual significa una invasión del tracto biliar y posible obstrucción¹⁸. Los rangos de supervivencia a los 5 años son del 80% en estadio 0, 50% para el estadio I, 28% para el estadio II, 8% para el estadio IIIA, 7% para el estadio IIIB, 4% para el estadio IVA y finalmente 2% para el estadio IVB²³.

En algunos individuos el hallazgo incidental de cáncer durante la colecistectomía puede ser estadificado de forma incorrecta. Una colecistectomía simple puede dejar el muñón del cístico en contacto con el hígado, violando el plano tumoral. Las micrometástasis pueden ocurrir con el potencial de progresión por una extirpación incompleta del tumor²⁴. Los pacientes eventualmente requieren una segunda cirugía como oportunidad para reseca los restos tumorales o invasión a otros órganos en un 40% de los casos²⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia del cáncer de vesícula biliar en los pacientes sometidos a colecistectomía por patología benigna en la población del Hospital de Especialidades No. 14 del IMSS, Veracruz durante el periodo de enero 2012 a marzo 2015?.

JUSTIFICACIÓN

En la población atendida por el servicio de cirugía general del Hospital de Especialidades No. 14 del IMSS, Veracruz hemos observado una elevada incidencia de pacientes con enfermedad biliar benigna, específicamente colelitiasis. No existe hasta el momento un registro de casos que determinen la incidencia de cáncer en los reportes de histopatología de las piezas quirúrgicas de vesícula biliar extraídas con diagnóstico preoperatorio de patología benigna.

Es bien sabido que la colelitiasis constituye un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de cáncer de vesícula biliar. Clínicamente no existe mucha diferencia en el cuadro clínico previo a la intervención entre aquellos pacientes con patología benigna comparado con los que tienen cambios por malignidad en etapas tempranas.

En nuestro hospital contamos solamente con el ultrasonido abdominal para establecer el diagnóstico de sospecha; y es poco específico para detectar si es que hay patología maligna previa a la intervención quirúrgica.

El conocimiento al respecto de la incidencia de casos de cáncer y las características sociodemográficas de la población podrían proporcionar un elemento más de apoyo para el cirujano en el momento de tomar decisiones sobre el manejo médico quirúrgico de cada caso en particular. Además, este trabajo contribuye al conocimiento de la incidencia en general del cáncer de vesícula biliar en la población mexicana, pues no contamos con suficientes datos estadísticos al respecto.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la incidencia del cáncer de vesícula biliar en los pacientes sometidos a colecistectomía en la población del Hospital de Especialidades No. 14 del IMSS Veracruz, durante el periodo de enero del 2012 a marzo del 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el género y edad de los sujetos con cáncer de vesícula biliar sometidos a colecistectomía por patología benigna de vesícula biliar.
- Conocer la variante histopatológica más frecuente de cáncer de vesícula biliar en ésta población.

HIPÓTESIS

La incidencia de cáncer de vesícula biliar en los pacientes sometidos a colecistectomía en la población del Hospital de Especialidades No. 14 del IMSS, Veracruz durante el periodo de enero 2012 a marzo 2015 es igual o menor a la reportada hasta la fecha por trabajos similares publicados por otros hospitales mexicanos.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Descriptivo, observacional, retrospectivo, cohorte, longitudinal.

Población de estudio

Todos los pacientes sometidos a colecistectomía (abierta o laparoscópica) con diagnóstico preoperatorio de patología biliar benigna perteneciente a la población del Hospital de Especialidades No. 14 del IMSS, Veracruz.

Periodo de estudio

1º de enero 2012 a 31 de marzo del 2015.

Criterios de inclusión

- Pacientes con reporte de histopatología con diagnóstico definitivo de cáncer de vesícula sometidos a colecistectomía abierta o laparoscópica con diagnóstico preoperatorio de cualquier patología biliar benigna.
- Pacientes con archivo clínico completo con diagnóstico preoperatorio de patología benigna (Colelitiasis sintomática, colecistitis aguda u otra patología vesicular benigna).
- Paciente derechohabiente.

Criterios de exclusión

- Paciente con reporte de histopatología de colecistectomía secundaria a otro procedimiento quirúrgico.
- Paciente con archivo clínico incompleto.
- Paciente con diagnóstico preoperatorio de cáncer de vesícula.

Tamaño de la muestra

Todos los pacientes con reporte de patología vesicular registrados en la libreta del departamento de patología del Hospital de Especialidades No. 14 del IMSS Veracruz, secundario a colecistectomías.

Variables a estudiar

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
Género	Condición biológica que distingue al hombre de la mujer	Masculino Femenino	Nominal
Edad	Es el tiempo transcurrido a partir de la fecha de nacimiento hasta el momento de la toma de la muestra	Años	Discreta
Diagnóstico histopatológico	Es aquél que se obtiene del análisis tanto macroscópico como microscópico de una pieza quirúrgica	Positivo para malignidad Negativo para malignidad	Nominal

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se hará revisión de las libretas de los reportes del departamento de Anatomía Patológica en el periodo comprendido entre enero 2012 a marzo 2015 identificando los casos de cáncer de vesícula de pacientes sometidos a colecistectomía con diagnóstico preoperatorio de patología benigna.

Se registrarán el género del paciente, la edad y el diagnóstico histopatológico.

Se verificará en archivo clínico que los pacientes sometidos a colecistectomía, se hayan intervenido por patología benigna ya sea crónica o agudizada.

Se tomarán los datos al respecto del tipo de cáncer y su grado de diferenciación. Al ser un estudio de incidencia, el análisis estadístico a aplicar será frecuencia, media, moda y mediana.

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

Género	Femenino	
	Masculino	
Rango de edad	15-30 años	
	31-40 años	
	41-50 años	
	51-60 años	
	61-70 años	
	71-80 años	
	81-90 años	
	>90 años	
Diagnóstico preoperatorio benigno	Colelitiasis Sintomática	
	Colecistitis aguda	
	Poliposis	
	Piocollecisto	
Diagnóstico maligno	Edad	
	Género	
	Dx histopatológico	

ADMINISTRACIÓN DEL TRABAJO

Cronograma

Actividades	Abr.	May.	Jun.	Jul.	Ago.	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.
<i>Elección del tema y búsqueda de bibliografía</i>	X										
<i>Elaboración del protocolo</i>		X	X								
<i>Presentación del protocolo (avances)</i>				X							
<i>Subir protocolo a la plataforma para obtener autorización</i>					X	X	X				
<i>Obtener la información y resultados del protocolo</i>								X	X	X	
<i>Presentación del protocolo contemplando los resultados</i>											X

Recursos humanos

Por ser un estudio retrospectivo, no se tratara con recursos humano.

Recursos físicos y materiales

El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Especialidades No. 14 del IMSS, Veracruz de los registros de piezas quirúrgicas del departamento de Anatomía Patológica de pacientes sometidos a colecistectomía por patología benigna y confirmando diagnósticos preoperatorios en archivo clínico.

- Computadora. Hojas de registro. Pluma.
- Programa de excel y word.
- Programa de estadística SPSS.

Presupuesto

No requiere de un presupuesto monetario.

RESULTADOS

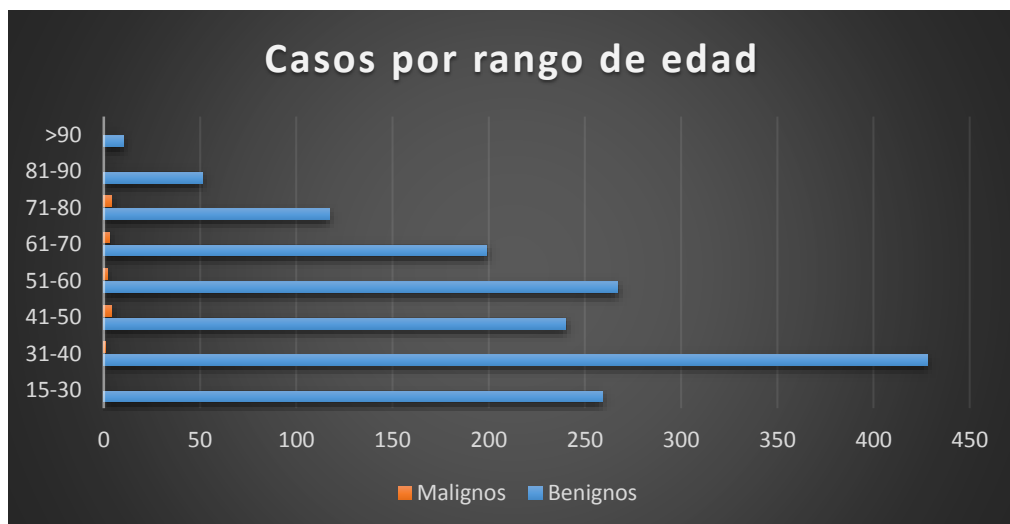
Se analizaron un total de 1571 colecistectomías realizadas durante el periodo de tiempo descrito, corroborando en Archivo Clínico que aquellos pacientes que obtuvieron un reporte de histopatología en relación a cáncer de vesícula biliar fueron intervenidos con un diagnóstico preoperatorio de patología benigna, y que además contaran con expediente clínico completo.

La gran mayoría de los diagnósticos fue benigno teniendo más casos de pacientes intervenidos del género femenino que masculino, 1194 y 377 respectivamente, con una relación mujer – hombre de 4:1.

En el total de eventos quirúrgicos por colecistectomías se encontró que el grupo de edad más afectado es el comprendido entre los 31 a 40 años con 428 casos, seguido del grupo de los 51 a 60 años con 267 casos. El grupo de edad con menos eventos por colecistectomía fue el de más de 90 años con 10 casos reportados.

<i>Rango de edad</i>	<i>Benignos</i>	<i>Malignos</i>
15-30	259	0
31-40	427	1
41-50	236	4
51-60	265	2
61-70	196	3
71-80	113	4
81-90	51	0
>90	10	0
Total	1557	14

Tabla 1 y gráfica 1. Total de casos (benignos y malignos) por rango de edad.



De los 1557 reportes de patología benigna, 1520 fueron por presencia de colesterosis acompañados en su mayoría con hallazgos de colecistitis crónica, 20 casos de piocolecisto, 13 casos de colecistitis xantogranulomatosa, 2 pólipos inflamatorios, 1 mucocele y 1 calcificación distrófica.

Encontramos 14 reportes con un diagnóstico de malignidad, representando una frecuencia de 4.3 casos por año. El adenocarcinoma moderadamente diferenciado fue el diagnóstico predominante con 9 casos (64.2%), adenocarcinoma poco diferenciado en 1 caso (7%), adenocarcinoma bien diferenciado en 3 casos (21%) y 1 caso de carcinoma epidermoide (7%). Los tres casos de adenocarcinoma bien diferenciado corresponden a sujetos de más de 70 años y un caso de carcinoma epidermoide en un varón de 74 años. El sujeto más joven está representado por una mujer de 34 años con el diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

De todos los casos con reporte histopatológico de cáncer la mayor parte de los pacientes fueron intervenidos con el diagnóstico preoperatorio de colelitiasis sintomática (64%), seguidos de aquellos con colecistitis aguda (21%) y poliposis vesicular (15%).

De los 9 casos de adenocarcinoma en pacientes intervenidos por colelitiasis sintomática, 6 de ellos (66%) fue de un grado de diferenciación moderada.

La descripción del grado de invasión varía según el tipo de reporte escrito en la libreta de patología, así que no fue posible emplear la clasificación de Nevin para la estadificación de los casos.

<i>Diagnóstico patológico maligno</i>	<i>Mujeres</i>	<i>Hombres</i>	Total
<i>Adenocarcinoma poco diferenciado</i>	1	0	1
<i>Adenocarcinoma moderadamente diferenciado</i>	8	1	9
<i>Adenocarcinoma bien diferenciado</i>	1	2	3
<i>Carcinoma epidermoide</i>	0	1	1
Total	10	4	14

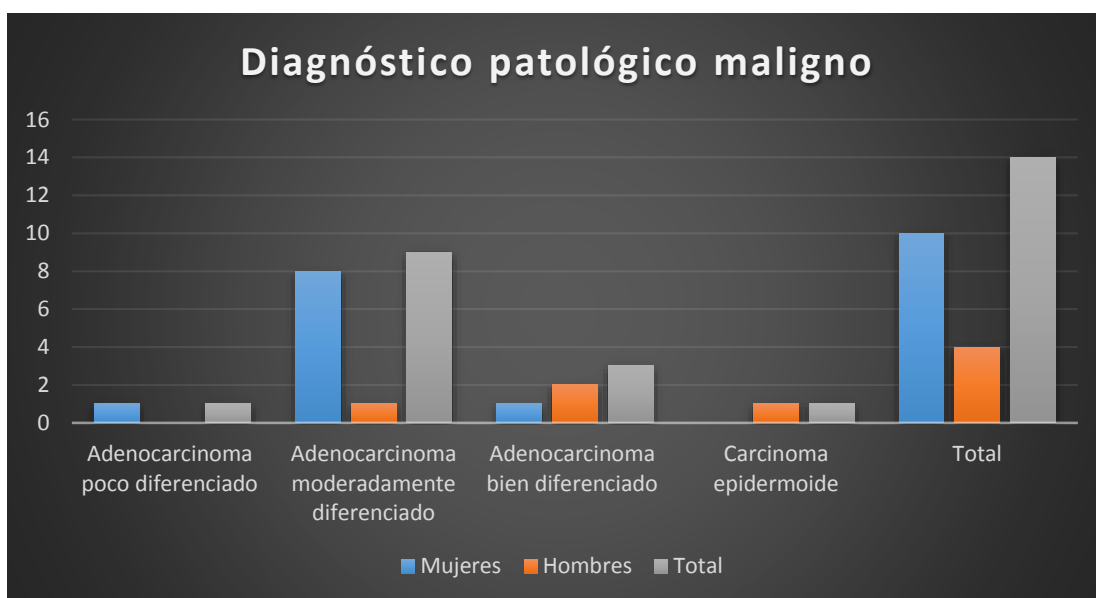
Tabla 2. Total de casos por diagnóstico histopatológico con malignidad.

Diagnóstico preoperatorio e histopatológico	AdenoCa PD	AdenoCa MD	AdenoCA BD	CE	Total
<i>Colelitiasis sintomática</i>	1	6	1	1	9
<i>Colecistitis aguda</i>	0	1	2	0	3
<i>Poliposis vesicular</i>	0	2	0	0	2
Total	1	9	3	1	

Tabla 3. Total de casos de cáncer de vesícula biliar en relación al diagnóstico preoperatorio.

Casos	Edad	Diagnóstico preoperatorio	Diagnóstico histopatológico	Género
1	34	Colelitiasis sintomática	AdenoCa moderadamente diferenciado	Femenino
2	64	Colelitiasis sintomática	AdenoCa poco diferenciado	Femenino
3	60	Colecistitis aguda	AdenoCa moderadamente diferenciado	Femenino
4	53	Poliposis vesicular	AdenoCa moderadamente diferenciado	Femenino
5	48	Colelitiasis sintomática	AdenoCa moderadamente diferenciado	Femenino
6	77	Colecistitis aguda	AdenoCa bien diferenciado	Femenino
7	49	Colelitiasis sintomática	AdenoCa moderadamente diferenciado	Femenino
8	62	Colelitiasis sintomática	AdenoCa moderadamente diferenciado	Femenino
9	71	Colelitiasis sintomática	AdenoCa bien diferenciado	Masculino
10	53	Colelitiasis sintomática	AdenoCa moderadamente diferenciado	Femenino
11	45	Colelitiasis sintomática	AdenoCa moderadamente diferenciado	Masculino
12	43	Poliposis vesicular	AdenoCa moderadamente diferenciado	Femenino
13	72	Colecistitis aguda	AdenoCa bien diferenciado	Masculino
14	74	Colelitiasis sintomática	Carcinoma epidermoide	Masculino

Tabla 4 y gráfica 2. Total de casos de cáncer de vesícula biliar por diagnósticos preoperatorio e histopatológico.



La media de edad para los casos de malignidad fue de 57.5 años; con una mediana de 56.5 desviación estándar de 12.63 años. Edad mínima de 34 años y máxima de 77 años. El 28.5 % (4 casos) de los casos fueron del sexo masculino y 71.5% (10 casos) del sexo femenino.

Cuatro pacientes con adenocarcinoma corresponden al rango de edad entre 42 a 50 años (3 mujeres y 1 hombre); 4 pacientes pertenecen al rango de 71 a 80 años (1 mujer y 3 hombres).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se encontraron 14 casos de cáncer de vesícula biliar (0.89 %) con una frecuencia de 4.6 casos por año, no distinto a lo reportado en la literatura mundial que va de 0.3-5% de los análisis histopatológicos de piezas de colecistectomías en distintas revisiones; en nuestro caso se ve reflejada una baja frecuencia por año así como predominio del género femenino sobre el masculino, como es de esperarse en proporción al número de eventos por colecistectomía.

La presencia de colesterosis es un detonante de los cambios inflamatorios de la vesícula biliar, y encontramos que nuestra población no es la excepción a lo encontrado por otros autores, ya que es el principal diagnóstico histopatológico benigno.

En este trabajo, no podemos concluir una relación con la edad avanzada y el riesgo de cáncer de vesícula biliar, pues la mayor parte de los casos está distribuida de forma equitativa entre el grupo comprendido en los rangos de 42 a 50 años y el de 71 a 80 años. Sin embargo, parece haber una relación en el grado de diferenciación de la neoplasia en los sujetos de edad avanzada ya que en estos encontramos una neoplasia bien diferenciado en comparación con los más jóvenes en quienes se encontró una neoplasia moderadamente diferenciada, pudiendo haber en éstos otros factores que predispongan a la aparición de cambios malignos diferentes a los provocados por el colesterol o por la edad.

Desafortunadamente, la captura de la información fue manual a falta de un sistema informático en el servicio de Patología de la unidad hospitalaria. De igual manera encontramos variaciones en la forma en la que cada reporte es emitido por cada médico patólogo por lo que no fue posible determinar estadios de invasión. Tampoco fue posible completar algunos años por falta de algunas de las libretas, pero consideramos que la captura y búsqueda en un periodo de 39 meses con 1571 casos, era una muestra representativa y similar a la de otros trabajos hechos en nuestro país al respecto del tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lazcano-Pone ES, Miguel JF, Muñoz N, et al. Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. *Ca: Cancer J Clin.* 2001;51(6):349-364.
2. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary Gallbladder Cancer: Recognition of Risk Factors and the Role of Prophylactic Cholecystectomy. *Am J Gastroenterol.* 2009;95(6):1402-1410.
3. Levy AD, Murakata LA, Rohrmann CA Jr. Gallbladder carcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2001;21(2):265-314;549-555.
4. Surveillance, Epidemiology and End-results Program (SEER). The four most common cancers for different ethnic populations. 2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2013.
5. Gupta P, Agarwal A, Gupta V, et al. Expression and Clinicopathological Significance of Estrogen and Progesterone Receptors in Gallbladder Cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2012;5(2):41-47.
6. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2007.
7. Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, et al. Gallstone Route, Size, and Risk of Gallbladder Cancer: and Interracial Study. *Int J Epidemiol.* 1989;18(1):50-54.
8. Shaffer EA. Gallbladder Cancer: The Basics. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2008;4(10):737-741.
9. Rashid A, Ueki T, Gao YT, et al. K-ras mutation, p53 overexpression, and microsatellite instability in biliary tract cancers: a population-based study in China. *Clin Cancer Res.* 2002;8(10):3156-3163.
10. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery.* 2001;129(6):699-703.
11. Saetta AA. K-ras, p53 Mutations, and Microsatellite Instability (MSI) in Gallbladder Cancer. *J Surg Oncol.* June 15, 2006;93(8):644-649.
12. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* February 2010;51(2):660-678.
13. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver.* 2012;6(2):172-187.
14. Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps. *Gastroenterology & Hepatology.* June 2010;39(2):359-367.
15. Nomura T, Shirai Y, Sandoh N, Nagakura S, et al. Cholangiographic criteria for anomalous union of the pancreatic and biliary ducts. *Gastrointestinal Endoscopy.* February 2002;55(2):204-208.
16. Dutta U. Gallbladder cancer: Can newer insights improve the outcome? *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* March 22, 2012;27(4):642-653.
17. Boutros C, Gary M, Baldwin K, et al. Gallbladder cancer: Past, present and an uncertain future. *Surg Oncol.* 2012;21(4):e183-e191.

18. Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of Gallbladder Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):331-342.
19. Joo I, Lee JY, Kim JH, et al. Differentiation of adenomyomatosis of the gallbladder from early-stage, wall-thickening-type gallbladder cancer using high-resolution ultrasound. *Eur Radiol.* 2012;23(3):730-8.
20. Kim HJ, Lee SK, Jang JW, et al. Diagnostic role of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration of gallbladder lesions. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(118):1691-1695.
21. Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(5):671-681.
22. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273-1281.
23. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual 2010*, Springer.
24. Ito H, Ito K, D'Angelica M, et al. Accurate staging for gallbladder cancer: implications for surgical therapy and pathological assessment. *Ann Surg.* 2011;254(2):320-325.
25. Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, et al. Incidence of Finding Residual Disease for Incidental Gallbladder Carcinoma: Implications for Re-resection. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(11):1478-86; discussion 1486-7.
26. De la Parra M, Martínez H, Sánchez et al. Adenocarcinoma de la vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a colecistectomía. *Cir Ciruj* 2005; 73 (2): 97-100.
27. Chan Nuñez C., Bandín Musa A., et al. Guía de práctica clínica . Cáncer de vesícula biliar. Asociación Mexicana de Cirugía General . Julio 2014
28. Castillo García J., Romo Aguirre C., et al. Cáncer de vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a la colecistecnomía. Prevalencia e insidencia en el Hospital Ángeles Pedregal. *Acta Médica Grupo Ángeles* vol 8, no. 3, 2010.

ANEXOS

Tumor primario (T)			
Tx	Tumor primario no valorable		
T0	Sin evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor invade la lamina propia de la capa muscular		
T1a	Tumor invade la lamina propia		
T1b	Tumor invade la capa muscular		
T2	Tumor invade tejido conectivo perimuscular; sin extensión más allá de la serosa dentro del hígado		
T3	Tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o invade directamente el hígado y/o alguna otra estructura adyacente, tales como estómago, duodeno, colon, páncreas, epiplón, vía biliar extrahepática		
T4	Tumor invade en la porta arterial hepática o invade dos o más estructuras u órganos extrahepáticos		
Ganglios linfáticos regionales (N)			
Nx	Ganglios linfáticos regionales no valorables		
N0	Sin metástasis de ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis de ganglios linfáticos regionales		
Metástasis a distancia (M)			
Mx	Metástasis a distancia no valorable		
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Estadificación			
Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa IA	T1	N0	M0
Etapa IB	T2	N0	M0
Etapa IIA	T3	N0	M0
Etapa IIB	T1	N1	M0
T2	N1	M0	
T3	N1	M0	
Etapa III	T4	Cualquier N	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

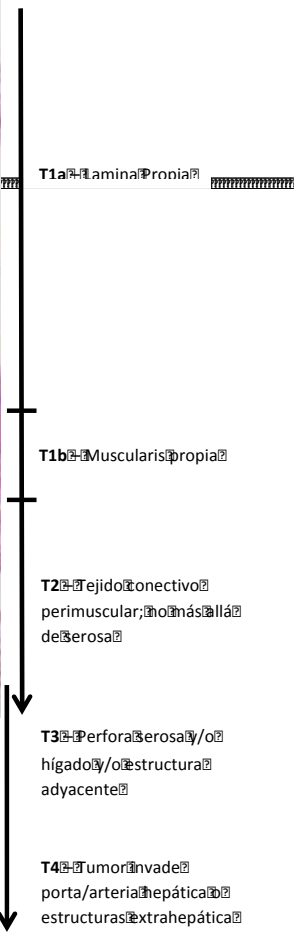
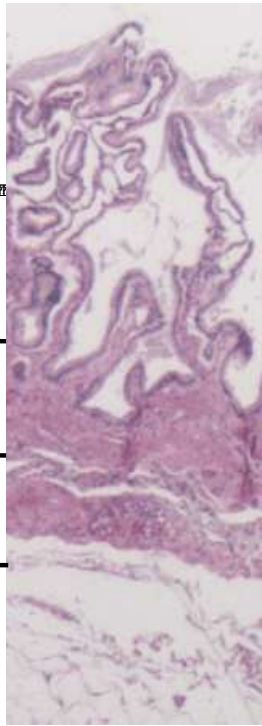


Figura 2. Histología y estadificación del cáncer de vesícula biliar. Histología cortesía del Dr S Urbanski, Departamento de Patología, Universidad del Calgary. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Clinical Epidemiology, 2014:6.

ESTADIO	DEFINICIÓN
I	Tumor invade mucosa
II	Tumor invade mucosa + muscularis
III	Tumor invade mucosa + muscularis + subserosa
IV	Tumor invade las 3 capas de la vesícula + ganglio cístico
V	Tumor se extiende al lecho hepático o existen metástasis

Figura 3. Estadificación de Nevin. Kanthan R, et al. Gallbladder Cancer in the 21st Century. Journal of Oncology, 2015.

ESTADIO	I	II	III	IV
Invasión capsular	Sin invasión capsular (S ₀)	Sospecha de invasión capsular (S ₁)	Invasión capsular marcada (S ₂)	Invasión directa a víscera adyacente (S ₃)
Invasión hepática	Sin invasión hepática (Hinf ₀)	Sospecha de invasión hepática (Hinf ₁)	Invasión hepática marcada alrededor de vesícula (Hinf ₂)	Invasión hepática extensa (Hinf ₃)
Invasión de vía biliar	Sin involucrar vía biliar extrahepática (Binf ₀)	Sospecha de invasión biliar (Binf ₁)	Invasión biliar marcada (Binf ₂)	Invasión extensa de conducto biliar (Binf ₃)
Metástasis a ganglios linfáticos	Sin metástasis a ganglios linfáticos (N ₀)	Metástasis a ganglios linfáticos alrededor de vía biliar extrahepática (grupo primario, N ₁)	Metástasis a ganglios linfáticos de ligamento hepatoduodenal (grupo secundario, N ₂) o área circundante (grupo terciario, N ₃)	Metástasis más distantes que en el estadio III (cuarto grupo, N ₄)
Metástasis hepáticas	Sin metástasis hepáticas (H ₀)	Sin metástasis hepáticas (H ₀)	Sin metástasis hepáticas (H ₀)	Metástasis hepáticas en 1 lóbulo (H ₁) o pequeñas metástasis hepáticas en lóbulos bilaterales (H ₂) o múltiples metástasis hepáticas en lóbulos bilaterales (H ₃)
Diseminación peritoneal	Sin diseminación peritoneal (P ₀)	Sin diseminación peritoneal (P ₀)	Sin diseminación peritoneal (P ₀)	Diseminación peritoneal cerca del tumor (P ₁) o número pequeño de diseminaciones peritoneales distantes al tumor (P ₂) o múltiples diseminaciones peritoneales distantes al tumor (P ₃)

Figura 4. Sistema de estadificación de la Sociedad Quirúrgica Biliar Japonesa (Japanese Biliary Surgical Society) Kanthan R, et al. Gallbladder Cancer in the 21st Century. Journal of Oncology, 2015.