

**RENDIMIENTO DE LAS IMÁGENES DIAGNÓSTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO
DE CÁNCER DE VESÍCULA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MAYOR -
MEDERI ENTRE 2015 AL 2018**

**CAMILO RAMIREZ GIRALDO, MD
PAULA LILIANA TORRES GÓMEZ
ANDRÉS CAMILO VIDALES MEJIA, MD
ANDRÉS ISAZA RESTREPO, MD
JUAN CARLOS SABOGAL OLARTE, MD**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

BOGOTA, COLOMBIA

2019

INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

Título: Rendimiento de las imágenes diagnósticas para el diagnóstico de cáncer de vesícula en el Hospital Universitario Mayor - Méderi entre 2015 al 2018
Investigador principal: Camilo Ramírez Giraldo, MD Médico y Cirujano, Universidad del Rosario Especialista en Epidemiología, Universidad del Rosario Aspirante a especialista en Cirugía General
Integrantes del Proyecto: Paula Liliana Torres Gómez Andrés Camilo Vidales Mejía Andrés Isaza Restrepo (Tutor temático) Juan Carlos Sabogal Olate
Correo electrónico: ramirezgiraldocamilo@gmail.com
Teléfono: 8612720
Celular: 3206770474
Dirección de correspondencia: Hacienda fontanar del río. Alcaparro 78. Chía, Cundinamarca.
Lugar de ejecución del proyecto: Ciudad: Bogotá Departamento: Bogotá
Duración del proyecto (en meses): 12
Tipo de proyecto: Pruebas diagnósticas

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría podido ser escrito sin la colaboración, apoyo y paciencia de muchas personas que estuvieron involucradas, entre ellas el Doctor Andrés Isaza Restrepo por su tiempo, dedicación e incondicionalidad como maestro, y más importante como amigo.

Agradecer a nuestras familias por la comprensión durante los periodos de ausencia.

También queremos agradecer al servicio de Cirugía hepatobiliar en cabeza del Doctor Juan Carlos Sabogal y al Doctor Daniel Upegui radiólogo de Méderi por su facilitación para que este trabajo fuera una realidad.

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

RESUMEN

Resumen: El cáncer de vesícula biliar es una patología maligna poco frecuente y de difícil diagnóstico en estadios tempranos. La investigación muestra que el rendimiento diagnóstico de las imágenes es bajo para cáncer de vesícula biliar. En contraste, el abordaje quirúrgico mínimamente invasivo por patología biliar benigna y la mayor frecuencia de colecistectomías se ha relacionado con un aumento del diagnóstico incidental de este cáncer. Es importante la sospecha diagnóstica preoperatoria, para planear y realizar una cirugía con un abordaje quirúrgico óptimo, con técnicas adecuadas, y evitar la diseminación de la enfermedad hacia la cavidad peritoneal. Sin embargo, en cuanto a la posibilidad de realizar un diagnóstico certero y oportuno preoperatorio no siempre es posible.

Materiales y métodos: Se diseñó un estudio de prueba diagnóstica para conocer la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la ultrasonografía, la tomografía computarizada y la colangiorresonancia para el diagnóstico de cáncer de vesícula en estadios considerados resecables en los pacientes a quienes se realizó colecistectomía con análisis histopatológico de la vesícula (considerado como *gold standard*) en Méderi-Hospital Universitario Mayor entre 2015 y 2018.

Resultados: Entre octubre 2015 y enero de 2018 en Méderi-Hospital Universitario Mayor se realizaron 1968 colecistectomías. La edad media de realización de colecistectomía fue de 58 años, 58.9% (1160) de los pacientes eran mujeres. El estudio prequirúrgico que se realizó con mayor frecuencia fue la ultrasonografía realizándose al 94.4% (1858), seguido de la colangiorresonancia magnética 45.1% (888) y por último la tomografía computarizada 11.6% (230). La ultrasonografía, la

tomografía y la colangiorresonancia evidencian una sensibilidad del 9.09%, 40% y el 50% respectivamente.

Discusión: El rendimiento diagnóstico para cáncer de vesícula de las imágenes realizadas durante el estudio clínico del paciente con enfermedad biliar es muy bajo, y se requiere un alto índice de sospecha clínica que tome en cuenta la presencia de factores de riesgo identificados por la literatura, los hallazgos descritos en el análisis de las imágenes y la apariencia intraoperatoria de la vesícula para definir la mejor conducta quirúrgica.

CONTENIDO

INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO	2
RESUMEN	5
Introducción:	5
Métodos:	5
Resultados:	5
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	8
Planteamiento del problema	8
Justificación	10
Pregunta de investigación	11
MARCO TEORICO	12
General	17
METODOLOGÍA	17
Enfoque del estudio	17
Tipo de estudio	18
Población	18
Plan de análisis	19
Técnicas de recolección de la información	20
Proceso de obtención de la información	20
Plan de divulgación de los resultados	21
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	34

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Planteamiento del problema

Es estimado que 20 millones de personas son diagnosticados con cálculos en la vesícula biliar por año, siendo una patología bastante frecuente y de estos el 20 a 30% se les diagnostica colecistitis(1). En general, el diagnóstico se realiza en primera instancia con los hallazgos de la historia clínica y se confirma con USG con una sensibilidad y especificidad mayor al 95% (1).

Cuando se diagnostica una colelitiasis sintomática o una colecistitis se recomienda realizar una colecistectomía laparoscópica (2), realizándose 700.000 colecistectomías anuales (1). Dentro de estas colecistectomías, se puede encontrar en los hallazgos histopatológicos cáncer de vesícula biliar (CV) realizándose un diagnóstico incidental entre el 0.2 al 2% de estas(3).

El CV es la neoplasia más frecuente de la vía biliarrepresenta un 80-95% de los casos y la sexta en el sistema gastrointestinal. La incidencia más alta de CV la tiene la población de los indígenas Mapuche en Valdivia, Chile, en los hombres de 12 casos por 100.000 y en mujeres aproximadamente 26 casos por 100.000 habitantes (4). Se han reportado cifras de incidencia entre 3,7 y 9,1 de cada 100.000 personas en Perú, Ecuador, Colombia y Brasil (5).

El diagnóstico de CV se sospecha en el preoperatorio por hallazgos en los estudios imagenológicos, en el transoperatorio por hallazgos macroscópicos, y se confirma en el postoperatorio por medio del estudio histopatológico de la vesícula reseca o se establece en el mismo como hallazgo incidental (3).

Es importante la sospecha preoperatoria del diagnóstico, para planear y realizar una cirugía con un abordaje quirúrgico óptimo, con técnicas adecuadas, y evitar la diseminación de la enfermedad hacia la cavidad peritoneal, fenómeno observado hasta en el 40% de los casos (3).

Sin embargo, en cuanto a la posibilidad de realizar un diagnóstico certero y oportuno preoperatorio no siempre es posible. Como se comentó previamente la ecografía es

el estudio inicial, pero los hallazgos en los casos de cáncer temprano están frecuentemente asociados con hallazgos equívocos de colecistitis contando con una sensibilidad aproximada del 44%(6).

Los síntomas en el momento de la presentación no son específicos y están relacionados con invasión de órganos vecinos, contribuyendo al estadio avanzado y pobre pronóstico al momento del diagnóstico. A pesar de los avances en las imágenes diagnósticas, es difícil detectar esta patología en estadios tempranos (7).

Los diagnósticos diferenciales radiológicos incluyen las condiciones inflamatorias como colecistitis xantogranulomatosa, adenomiomatosis, otras neoplasias hepatobiliares y enfermedad metastásica (7).

En otras ocasiones se realizan otros estudios con TC o CRM por sospecha de complicaciones como coledocolitiasis o en caso de duda diagnóstica, con el consiguiente aumento del rendimiento diagnóstico, el cual sigue siendo aún modesto. Lo más frecuente es que se realice la colecistectomía con una USG como imagen preoperatoria única.

En consecuencia, se hace indispensable determinar el rendimiento diagnóstico de los estudios imagenológicos en nuestro hospital, con lo cual se podrá evaluar y aumentar la frecuencia del diagnóstico preoperatorio, para complementar el estudio del caso, definir el estadio de la enfermedad y establecer un plan adecuado de manejo.

Justificación

Méderi-Hospital Universitario Mayor es la institución con mayor capacidad instalada en Colombia, y recibe una casuística numerosa y variada de patología biliar. El servicio de cirugía general de esta institución realiza en promedio 20 colecistectomías laparoscópicas semanales, siendo así el procedimiento quirúrgico más frecuente en la institución. El diagnóstico preoperatorio más frecuente que indica esta cirugía es litiasis vesicular, por lo que en todos los casos se cuenta con al menos una imagen diagnóstica previa, en general una USG, pero en ocasiones también una TC y/o una CRM. Es importante la sospecha de un CV en la USG realizada inicialmente para poder indicar otras imágenes con mayor capacidad diagnóstica como la TC y la CRM. El reconocimiento temprano de los signos imagenológicos asociados a CV permitirán al cirujano contribuir al mejor pronóstico. Dada la alta prevalencia de la patología biliar en nuestro medio, es posible que exista un subdiagnóstico de la patología maligna vesicular, las implicaciones quirúrgicas y los resultados del tratamiento que tiene el diagnóstico oportuno de esta enfermedad, revelan la importancia de realizar un estudio que permita conocer el rendimiento diagnóstico de los estudios imagenológicos para el CV en nuestra institución.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el rendimiento de las imágenes diagnósticas para la detección de cáncer de vesícula temprano en Méderi-Hospital Universitario Mayor entre 2015 a 2018?

MARCO TEORICO

Generalidades

El CV es la neoplasia más frecuente de la vía biliar y la sexta en el sistema gastrointestinal(3,8). Según el estadio en que se encuentre en el momento del diagnóstico la sobrevida de los pacientes varía entre 5% y 90% a los 5 años (7). Este rango en la sobrevida se da por el aumento del número de casos que se diagnostican incidentalmente en estadios iniciales. Los pacientes que presentan estadios avanzados mantienen bajas tasas de sobrevida a corto plazo (7).

Dentro de las neoplasias de la vía biliar, el CV representa un 80-95% de los casos y el promedio de edad al momento del diagnóstico es 65 años (9). Es 2 a 3 veces más frecuente en mujeres. La incidencia más alta de CV la tiene la población de los indígenas Mapuche en Valdivia, Chile, en los hombres de 12 casos por 100.000 y en mujeres aproximadamente 26 casos por 100.000 habitantes (4). Se han reportado cifras de incidencia entre 3,7 y 9,1 de cada 100.000 personas en Perú, Ecuador, Colombia y Brasil (5).

En la Tabla 1 y 2 se presenta la incidencia y mortalidad respectivamente, de cáncer de vesícula en Colombia entre 2007 y 2011.

INCIDENCIA	15 a 44 años	45 a 54 años	55 a 64 años	65 o mayores
Mujeres	0,3 TEI	4,5 TEI	10,3 TEI	31,1 TEI
Hombres	0,1 TEI	1,5 TEI	2,9 TEI	14,2 TEI

Tabla 1. Incidencia Cáncer de Vesícula en Colombia 2007-2011. (TEI: Tasa específica de incidencia por cada 100.000 habitantes.) (10).

MORTALIDAD	15 a 44 años	45 a 54 años	55 a 64 años	65 o mayores
Mujeres	0,1 TEM	2,3 TEM	6,9 TEM	22,4 TEM
Hombres	0,1 TEM	1,1 TEM	2,8 TEM	11,6 TEM

Tabla 2. Mortalidad observada por Cáncer de Vesícula en Colombia 2007-2011. (TEM: Tasa específica de mortalidad, por 100.000 habitantes.) (10).

Factores de riesgo.

- Colelitiasis

La presencia de cálculos en la vesícula es muy frecuente, sin embargo, los pacientes que desarrollan CV son alrededor del 0.3 al 3% (3). El riesgo relativo de desarrollar CV en asociación con colelitiasis es de 5 (11). De acuerdo al tamaño de los cálculos el OR es mayor comparado con cálculos menores a 1cm, con reporte de OR > o iguales a 10.1 (95% CI 2.6- 39.7) con cálculos de 3cm o más (5). En promedio, el 85% de los pacientes con CV tienen cálculos, la presencia de los mismos puede asociarse a mayor reacción inflamatoria local y la producción de sales biliares secundarias que actuarían como promotores de los cambios tisulares y agentes carcinogénicos (9,11).

- Inflamación

Es la vía común de la mayoría de los otros factores de riesgo que se expondrán, ya que la inflamación lidera cambios a nivel molecular que modifican el ADN, los procesos de proliferación y apoptosis celular que termina en metaplasia tisular y en un periodo de evolución que puede alcanzar los 15 años la transformación de carcinoma invasivo (12). La metaplasia producida por la inflamación crónica puede ser de tipo intestinal o pseudo pilórica que, sumado a la metilación en las áreas promotoras de los genes supresores tumorales, variación de TP53 y el ADNm progresan a displasia que con el paso del tiempo suma otras alteraciones genéticas que terminaran en carcinoma (13).

La inflamación crónica puede generar calcificación en la pared vesicular, esto ocurre en aproximadamente 1% de los casos, últimamente este patrón tiene una incidencia mucho menor que en estudios anteriores reportando actualmente 5-6% de CV asociado a vesícula de porcelana(3), sin embargo, las calcificaciones irregulares en la pared si tienen un vínculo mayor con el CV (9,14).

- Alteración en la unión biliopancreática.

Normalmente el colédoco y los conductos pancreáticos desembocan en la ampolla de Vater, sin embargo, existe una malformación congénita en la que la unión

biliopancreática se da antes de la ampolla, fuera del control del complejo esfinteriano de Oddi. Esto se asocia a quistes del colédoco, pancreatitis recurrente y neoplasias de la vía biliar, entre estas el CV(3,5,9). El estudio de Kang y colaboradores (15) demuestra que el CV se presenta en pacientes más jóvenes y sin asociación a la presencia de cálculos, esto se debe al reflujo de líquido pancreático a través de la vía biliar que precipita la inflamación epitelial progresando hacia un carcinoma.

- Pólipos

Las lesiones pólipoides mayores de 10 mm en la vesícula biliar se han relacionado con el desarrollo de CV por diferentes autores y más aún en pacientes mayores de 50 años, además de pólipos de menor tamaño pero con una tasa de crecimiento importante (3).

- Infección

La infección conlleva a una inflamación crónica y esta a su vez como se expuso en un apartado anterior predispone para la presencia de CV. El microorganismo que se ha relacionado con la aparición de CV es la Salmonella, por lo cual en países endémicos para esta infección como Chile o India explica su mayor prevalencia de esta patología (3).

Diagnóstico

En estadios tempranos, el CV es asociado erróneamente con colecistitis en los hallazgos ecográficos, sin embargo, ante algún hallazgo sospechoso es necesario implementar un estudio imagenológico adicional (3).

Las modalidades de imagen más comúnmente usadas para evaluar enfermedades de la vesícula biliar incluyen USG, TC, CRM, entre otras. En cualquiera de estas modalidades se puede encontrar las formas de presentación morfológica del cáncer de vesícula, una masa que reemplaza la vesícula biliar (40-65%), el engrosamiento de la pared focal o difuso (20-30%) o lesiones polipoides intramurales (15-25%) (7).

- USG

La USG es un estudio común en los pacientes con sintomatología que sugiere patología biliar, debido a que se usa como el estudio imagenológico inicial para abordar este tipo de pacientes (3).

La forma de presentación más frecuente del CV en el USG es la apariencia de masa heterogénea, con áreas de necrosis y líquido pericolecístico que reemplaza la vesícula biliar (16). El engrosamiento de la pared de la vesícula, normalmente es de 4mm o menos (17) pero que en caso de ser difuso se debe hacer el diagnóstico diferencial con colecistitis crónica o si es focal con hiperplasia adenomatosa o un área fibrosa secundaria a colecistitis crónica. Este engrosamiento puede ser hiper o hipoecoico. En un estudio publicado por Jun-Mei Xu y colaboradores (18) evaluaron la utilidad de la USG con contraste la cual puede mostrar la vascularización macro y micro de las lesiones de la vesícula biliar. El CV se diagnosticó más frecuentemente en pacientes ancianos con engrosamiento de la pared vesicular >10mm, focalizado, en lesiones hipo o isoecoicas y paredes en donde la señal doppler color era abundante o con compromiso del parénquima hepático. Dentro de los hallazgos específicos de la USG con contraste el CV se relaciona más con irrigación intralesional ramificada o lineal, realce heterogéneo de la pared, discontinuidad de la capa interna y externa de la pared, mejor tiempo de hiperrealce. Finalmente, la variable que más sugirió neoplasia era la discontinuidad de la capa interna de la vesícula (18).

Es difícil diferenciar el engrosamiento focal en la vesícula por la concomitancia con cálculos, barro biliar o que el paciente esté cursando con alguna patología benigna que produce el mismo efecto sobre la pared vesicular. Komatsuda sugiere que los pacientes en los que se realiza USG doppler y tienen velocidades de flujo sanguíneo mayor a 20 cm/s es un factor que sugiere malignidad (Sensibilidad de 72.7% y especificidad de 66.7%), la presencia o ausencia de flujo sanguíneo ayuda a diferenciar lesiones benignas con el CV (19). Adicionalmente los pacientes con engrosamiento de la pared de la vesícula en los que se observa edema mural o en los que se identifiquen las capas de la pared sugieren patología benigna (19).

La ultrasonografía de alta resolución (HRUS) es una herramienta útil para aumentar la sospecha de CV en el caso de documentar pólipos, aquellos pólipos hipoecoicos mayores a 1cm con superficie única lobular, centro vascularizado, y con un foco hipoecoico exhiben características para neoplasia (20).

La ultrasonografía endoscópica (USE) cada vez tiene más utilidad en la estadificación del CV, ofrece imágenes de alta resolución y la posibilidad de evaluar los nódulos linfáticos (17).

- Tomografía Axial Computarizada (TC)

Cuando es una masa que reemplaza la vesícula se observa un tumor de aspecto heterogéneo con áreas hiperdensas por la necrosis o calcificación en la pared (7), este usualmente no es un reto diagnóstico por el modo de presentación.

Cuando nos encontramos frente a una vesícula con paredes engrosadas (>4mm) se atribuye a múltiples causas que van desde la falla cardíaca hasta CV. Estudios documentan una precisión diagnóstica del TAC de 54% en los casos de CV que cursan con engrosamiento de la pared, esto debido a que es un hallazgo que se encuentra en patologías benignas como colecistitis aguda, crónica o adenomiomatosis. Detallando el engrosamiento de la pared, los hallazgos que más se asocian a CV son el realce de la capa interna de la pared de la vesícula en la fase arterial con isoatenuación con respecto al parénquima hepático en la fase venosa, realce de la capa interna con engrosamiento en ambas fases (24,28) en el estudio de E.J Yun y colaboradores (21) observaron que la media de engrosamiento de la pared de la vesícula fue de 12.6mm en el grupo de CV y 6.9mm en los pacientes con colecistitis crónica, en el caso de la tomografía computarizada con multidetector (MDCT) se ha evidenciado que un realce fuerte de la pared interna con contorno irregular, realce fuerte de la pared interna con poco o ausencia de realce de la pared externa y realce heterogéneo de la pared vesicular engrosada son altamente sugestivos de CV (22,23), la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para CV del patrón de realce heterogéneo en una pared engrosada fueron de 90.4%, 97.43%, 95% y 95% respectivamente (23). En ocasiones el engrosamiento de la pared puede ser focal con realce en la fase arterial en estos casos se debe

buscar dilatación de la vía biliar, invasión local, adenopatías ya que aumentan la sospecha diagnóstica de CV (22–24).

En caso de hallar pólipos la incidencia de CV aumenta 4.4% con pólipos que midan más de 10mm, usualmente son neoplasias bien diferenciadas y en estadio T1 (24), se observa realce homogéneo con engrosamiento focal de la pared colindante (25).

- Imágenes de Resonancia Magnética

Una de las características de las imágenes por resonancia magnética es la mejor definición de los tejidos blandos, en este caso puntual delimitar lesiones neoplásicas en la vesícula que generalmente son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 comparadas con el parénquima hepático (26). La sensibilidad de la resonancia magnética para evidenciar lesiones de 0.8mm y CV es de 100% (95% CI, 77-100%) y la especificidad de 70% (95% CI, 35-93%). Aunque los hallazgos sugestivos de CV son los patrones previamente mencionados en USG y TC dentro de los hallazgos se destaca la formación de masa que reemplaza la vesícula y el engrosamiento difuso de la pared (26). La resonancia magnética funcional (DWI) reportó en un estudio sensibilidad y especificidad de 83.3% y 100% respectivamente para diferenciar CV de patologías benignas con una AUC de 0.94 (27). En los casos de colecistitis xantogranulomatosa, que es una patología benigna con hallazgos imagenológicos parecidos al CV la resonancia magnética demostró mayor sensibilidad (93%) y precisión diagnóstica de CV que la HRUS y TC (28).

OBJETIVOS

General

- Determinar el rendimiento de las imágenes diagnósticas para la detección de cáncer de vesícula en estadios tempranos en Méderi-Hospital Universitario Mayor en 2015 a 2018.

Específicos

- Determinar la incidencia de cáncer de vesícula en estadios tempranos en Méderi-Hospital Universitario Mayor entre 2015 a 2018.
- Describir los hallazgos imagenológicos en los pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer de vesícula biliar en estadios tempranos.
- Describir la diferencia entre el grosor de la pared de los pacientes con CV en estadios tempranos y los pacientes con patología vesicular benigna.
- Describir la diferencia entre el tamaño de los cálculos de los pacientes con CV en estadios tempranos y los pacientes con patología vesicular benigna.

DISEÑO Y MÉTODOS

Tipo y diseño general del estudio

Estudio de prueba diagnóstica retrospectivo en la serie de pacientes sometidos a colecistectomía en Méderi-Hospital Universitario Mayor, que contaban con estudios imagenológicos preoperatorios de la vesícula biliar y estudio histopatológico de la vesícula reseca.

Población de estudio

Población diana: Pacientes a quienes se les realizó colecistectomía y cuentan con estudio histopatológico de la vesícula biliar en Méderi-Hospital Universitario Mayor entre 2015 y 2018.

Población accesible: Pacientes registrados en las bases de datos los servicios de cirugía general y cirugía hepatobiliar a quienes se les realizó colecistectomía.

Población elegible: No se obtuvo muestra debido a que todos los pacientes que se les realizó colecistectomía y se cuenta con estudio histopatológico fueron tenidos en cuenta.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años llevados a colecistectomía.
- Pacientes llevados a colecistectomía en el Hospital universitario mayor en 2015 – 2018.
- Pacientes con CV en estadio temprano (I a IIIA)

Criterios de exclusión:

- Pacientes que a pesar de contar con la sospecha diagnóstica imagenológica no contaban con estudio histopatológico.
- Pacientes que no contaban con ninguna imagen preoperatoria.

- Evidencia de enfermedad neoplásica diferente a cáncer de vesícula biliar.
- Paciente que tuviera colecistectomía subtotal previa

Descripción de las variables

VARIABLE	NOMBRE	ESCALA	UNIDAD DEL MEDICIÓN
Edad	EDAD	Razón	# años cumplidos
Sexo	Sex	Nominal	“1”: Masculino “2”: Femenino
Ecografía	US	Nominal	“0”: No sugestiva de CV “1”: Sugestiva CV “2”: No se cuenta con estudio
Resonancia nuclear magnética	RNM	Nominal	“0”: No sugestiva de CV “1”: Sugestiva CV “2”: No se cuenta con estudio
Tomografía computarizada	TC	Nominal	“0”: No sugestiva de CV “1”: Sugestiva CV “2”: No se cuenta con estudio
Hallazgos ecográficos	HUS	Nominal	“0”: Otros hallazgos “1”: Engrosamiento (>4 mm) asimétrico de la pared vesicular

			<p>“2”: Engrosamiento (>10 mm) difuso de la pared vesicular</p> <p>“3”: Masa intraluminal o que reemplaza la VB</p> <p>“4”: Vesícula biliar escleroatrófica</p> <p>“5”: Pólipo</p> <p>“6”: Paredes calcificadas</p> <p>“7”: No hay estudio</p>
<p>Hallazgos tomografía computarizada</p>	<p>HTC</p>	<p>Nominal</p>	<p>“0”: Otros hallazgos</p> <p>“1”: Engrosamiento (>4 mm) asimétrico de la pared vesicular</p> <p>“2”: Engrosamiento (>10 mm) difuso de la pared vesicular</p> <p>“3”: Masa intraluminal o que reemplaza la vesícula biliar</p> <p>“4”: Vesícula biliar escleroatrófica</p> <p>“5”: Realce irregular de la pared de la vesícula biliar</p> <p>“6”: Pólipo</p> <p>“7”: Paredes calcificadas</p> <p>“8”: No hay estudio</p>

Hallazgos resonancia nuclear magnética	HRNM	Nominal	<p>“0”: Otros hallazgos</p> <p>“1”: Engrosamiento (>4 mm) asimétrico de la pared vesicular</p> <p>“2”: Engrosamiento (>10 mm) difuso de la pared vesicular</p> <p>“3”: Masa intraluminal o que reemplaza la vesícula biliar</p> <p>“4”: Vesícula biliar escleroatrófica</p> <p>“5”: Realce irregular de la pared de la vesícula biliar</p> <p>“6”: Pólipo</p> <p>“7”: Paredes calcificadas</p> <p>“8”: No hay estudio</p>
Grosor pared	GP	Razón	mm
Tamaño cálculo	TAMC	Razón	mm
Localización en vesícula biliar		Nominal	<p>“0”: No sugestivo de CV</p> <p>“1”: Fondo</p> <p>“2”: Cuerpo</p> <p>“3”: Infundíbulo</p> <p>“4”: Cuello</p> <p>“5”: Difuso</p>

Patología Maligna	PAT		“0”: No “1”:Si
--------------------------	-----	--	-------------------

Tabla 3: Descripción de las variables.

Técnicas de recolección de la información

Se revisaron las bases de datos de cirugía general, cirugía hepatobiliar y radiología; se incluyeron en el estudio las historias clínicas de los pacientes que se les realizó colecistectomía con el subsecuente estudio histopatológico y además contaban con algún estudio imagenológico preoperatorio, para obtener de forma secundaria los datos consignados sobre las variables de interés.

Entrada y gestión informática de los datos

Se recolectará la información en el programa Excel, recolectando todas las variables de interés evidenciadas en el marco teórico.

Se procesó esta información en el programa estadístico SPSS® versión 25 con el que la Universidad del Rosario cuenta.

Control de errores y sesgos

Se revisaron el 10% de los datos digitados para comprobar la veracidad de los mismos sin encontrar ningún error en la recolección de los mismos. Además, se revisaron los valores extremos y se verifico la veracidad de los mismos.

Es importante resaltar que el carácter de la información recolectada fue retrospectiva, además de que la fuente de información fue una fuente secundaria debido a lo anterior los errores y sesgos que esta información pueda presentar son asumidos.

Asimismo, pudieron presentarse falsos negativos en el reporte histopatológico, sin embargo, dado que se considera la prueba de referencia no hay otro estudio adicional que se pueda realizar.

Estrategia de análisis

Una vez completados estos datos se utilizó el programa SPSS® versión 25 para el análisis estadístico de los mismos. El análisis descriptivo se realizó calculando

proporciones y frecuencias de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron con medidas de tendencia central y de dispersión; según la distribución de la muestra se reportaron estas como medias y desviaciones estándar o como mediana y rango intercuartílico.

Adicionalmente para cumplir el objetivo general de nuestro trabajo se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razón de probabilidades.

Plan de divulgación de los resultados

Se encuentra en proceso de publicación un artículo producto de este trabajo en el Journal of International Hepato-Pancreato-Biliary Association.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se cumplieron los principios éticos y directrices establecidos para la protección de sujetos humanos de investigación, respeto a las personas, beneficencia, no maleficencia y justicia. Al ser un estudio retrospectivo, basado en la recolección de datos obtenidos en las historias clínicas y sin ninguna intervención sobre los pacientes, el presente trabajo se considera una investigación sin riesgo según la resolución 008430 de 1993, artículo 11 del Ministerio de Salud y no se requiere consentimiento informado. Los nombres de los pacientes y sus números de identificación fueron omitidos del análisis de resultados, se preservó en confidencialidad la identidad de los pacientes, los resultados se trataron de manera colectiva y se publicaron independiente de los resultados mismos.

RESULTADOS

Entre octubre 2015 y enero de 2018 en Méderi-Hospital Universitario Mayor se realizaron 1968 colecistectomías que contaron con estudio histopatológico, previo a la realización del procedimiento quirúrgico los pacientes tenían al menos una imagen diagnóstica.

La indicación de los estudios imagenológicos sobre la vesícula biliar y la vía biliar en el 100% de los pacientes fue debido a la presencia de sospecha de cólico biliar, colecistitis, síndrome biliar obstructivo y/o pancreatitis, el procedimiento quirúrgico en el 6,3% (124) fue programado siendo el resto un procedimiento realizado de urgencia.

La edad media de realización de colecistectomía fue de 58 años, 58.9% (1160) de los pacientes eran mujeres. El estudio prequirúrgico que se realizó con mayor frecuencia fue la USG realizándose al 94.4% (1858), seguido de la CRM 45.1% (888) y por último la TC 11.6% (230).

La incidencia de cáncer de vesícula biliar resecable entre los casos que cumplieron los criterios de inclusión fue 0.81% (16/1968) de los cuales 0.55% (11/1968) fueron diagnósticos incidentales, es decir sin diagnóstico previo al procedimiento quirúrgico. La edad media de los pacientes con CV fue de 65.5 años, el 68.7%(11) de los pacientes eran mujeres, el estadio al momento del diagnóstico fue T1a en el 12.5% (2), T1b en el 12.5% (2), T2 en el 37.5% (6), T3 en el 37.5% (6) y T4 en el 0% (0) de los pacientes.

La media de grosor de la pared encontrada en los estudios imagenológicos preoperatorios en los pacientes sin CV fue de 3.8 mm, por el contrario, la de los pacientes con CV fue de 8.3 mm. La media del tamaño de los cálculos en los estudios imagenológicos preoperatorios en los pacientes sin CV fue de 7.8 mm y en los pacientes con CV fue de 7.6 mm.

En 5 de los 16 pacientes con CV el radiólogo sugería la presencia de CV, en el resto se interpretaba como otra condición benigna. Sin embargo, al revisar las imágenes diagnósticas y no solo el diagnóstico propuesto por el radiólogo nos encontramos

que 8 de los 16 pacientes con imágenes diagnósticas preoperatorias tenían algún hallazgo que podría sugerir un CV.

Los hallazgos encontrados en las imágenes diagnósticas se describen en la tabla 4.

Caso	Edad	Sexo	DxPreQx	Estudio	Hallazgo	TNM
1	31	M	No	TC	Vesícula biliar escleroatrófica	T3
2	49	H	Si	USG, CRM, TC	Masa intraluminal o que reemplaza la vesícula biliar	T3
3	78	M	Si	CRM	Realce irregular de la pared de la vesícula biliar	T3
4	63	M	Si	CRM	Masa intraluminal o que reemplaza la vesícula biliar	T3
5	78	M	Si	CRM	Masa intraluminal o que reemplaza la vesícula biliar	T2
6	72	M	Si	CRM, TC	Masa intraluminal o que reemplaza la vesícula biliar	T3
7	69	M	No	USG	Engrosamiento (>10 mm) difuso de la pared vesicular	T3
8	46	M	No	USG	Paredes calcificadas	T1

Tabla 4. Hallazgos imagenológicos en los pacientes con CV

De 5 pacientes que se les realizó el diagnóstico preoperatorio, 4 eran un estadio T3 y 1 era un estadio T2, la técnica quirúrgica de elección fue una colecistectomía radical vía abierta. Los otros 2 pacientes que eran estadio T3 se sospechó el diagnóstico en el transoperatorio por lo cual se suspendió el procedimiento y fue llevado en un segundo tiempo quirúrgico a una colecistectomía radical por el cirujano hepatobiliar. A los 2 pacientes T1b y a los otros 5 pacientes estadio T2 que el diagnóstico fue histopatológico como hallazgo incidental después de una colecistectomía laparoscópica fueron llevados a procedimiento quirúrgico complementario, por el contrario, los 2 pacientes con estadio T1a se decidió seguimiento al considerarse ya tratados.

En el 100% (1952) de los pacientes colecistectomizados que presentaron un estudio histopatológico que demostró enfermedad biliar benigna se revisaron los signos ecográficos, tomográficos y de resonancia magnética sugestivos de malignidad, que a pesar de estar presentes no significaron la presencia de CV, se encontraron en la siguiente proporción de pacientes:

- Ecográficos: Engrosamiento (>4 mm) asimétrico de la pared vesicular (10/1855), engrosamiento (>10 mm) difuso de la pared vesicular (30/1855), masa intraluminal o que reemplaza la vesícula biliar (0/1855), vesícula biliar escleroatrófica (8/1855), pólipo (10/1855) y paredes calcificadas (7/1855).
- Tomográficos: Engrosamiento (>4 mm) asimétrico de la pared vesicular (0/227), engrosamiento (>10 mm) difuso de la pared vesicular (1/227), masa intraluminal o que reemplaza la vesícula biliar (1/227), vesícula biliar escleroatrófica(0/227), realce irregular de la pared de la vesícula biliar (0/227), pólipo (1/227) y paredes calcificadas (5/227).
- Resonancia magnética: Engrosamiento (>4 mm) asimétrico de la pared vesicular (5/883), engrosamiento (>10 mm) difuso de la pared vesicular (1/883), masa intraluminal o que reemplaza la vesícula biliar (3/883), vesícula biliar escleroatrófica(4/883), realce irregular de la pared de la vesícula biliar (0/883), pólipo (2/883) y paredes calcificadas (3/883).

La presencia de vesícula escleroatrófica se observó en 0.55% (11/1968) de los casos y en solo 1 caso se relacionó con presencia de malignidad.

La presencia de vesícula en porcelana (paredes calcificadas) se observó en 0.6% (12/1968) de los casos y en solo 1 caso se relacionó con presencia de malignidad.

Los pólipos se evidenciaron en 0.66% (13/1968) de los casos, sin relacionarse en ninguno de los casos con malignidad.

La localización descrita del CV en las imágenes diagnosticas en 4 de los 5 casos fue en el fondo y el otro caso compromiso difuso.

Por último, se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, y la razón de probabilidades de la USG, TC y CRM para el diagnóstico de CV en los pacientes que se consideraron tempranos (estadios I a IIIA). A continuación se ilustrará:

ULTRASONOGRAFIA	HISTOPATOLOGIA		
	Enfermos	Sanos	
Positivo	1	7	8
Negativo	10	1840	1850
	11	1847	1858

Sensibilidad = $(1/11) = 9.09\%$; Especificidad = $(1840/1847) = 99.62\%$; VPP = $(1/8) = 12.5\%$; VPN = $(1840/1850) = 99.46\%$.

Tabla 5: Resultados de histopatología de la vesícula biliar y la USG en 1858 individuos consultantes.

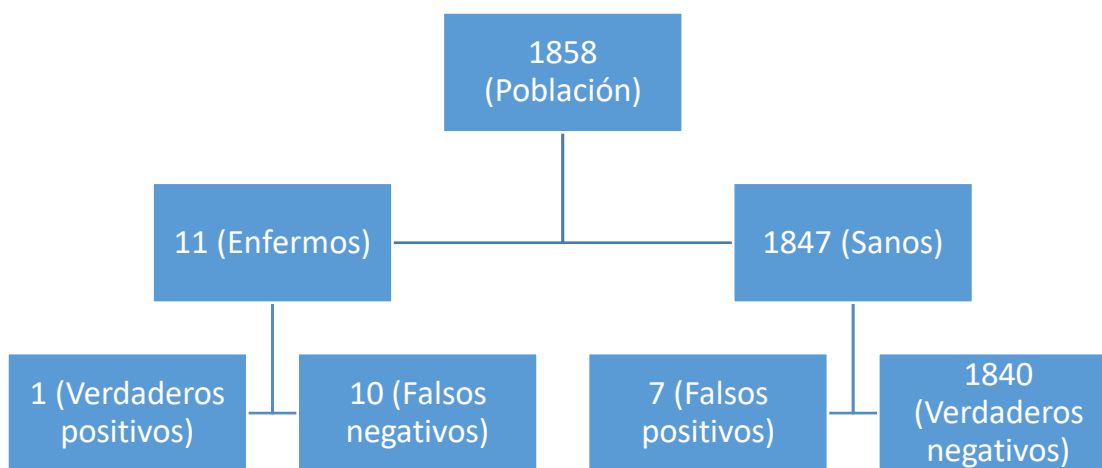


Diagrama 1: Resultados de histopatología de la vesícula biliar y la USG en 1858 individuos consultantes.

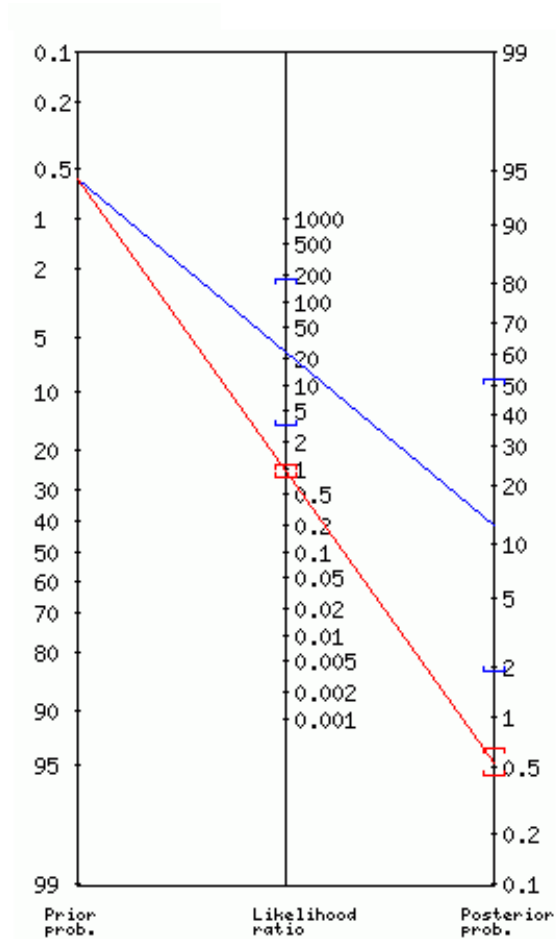


Figura 1: Normograma de Fagan para diagnóstico de CV con USG

TOMOGRAFÍA	HISTOPATOLOGÍA		
	Enfermos	Sanos	
Positivo	2	0	2
Negativo	3	225	228
	5	225	230

Sensibilidad = $(2/5) = 40\%$; Especificidad = $(225/225) = 100\%$; VPP = $(2/2) = 100\%$; VPN = $(225/228) = 98.68\%$.

Tabla 6: Resultados de histopatología de la vesícula biliar y la TC en 230 individuos consultantes.

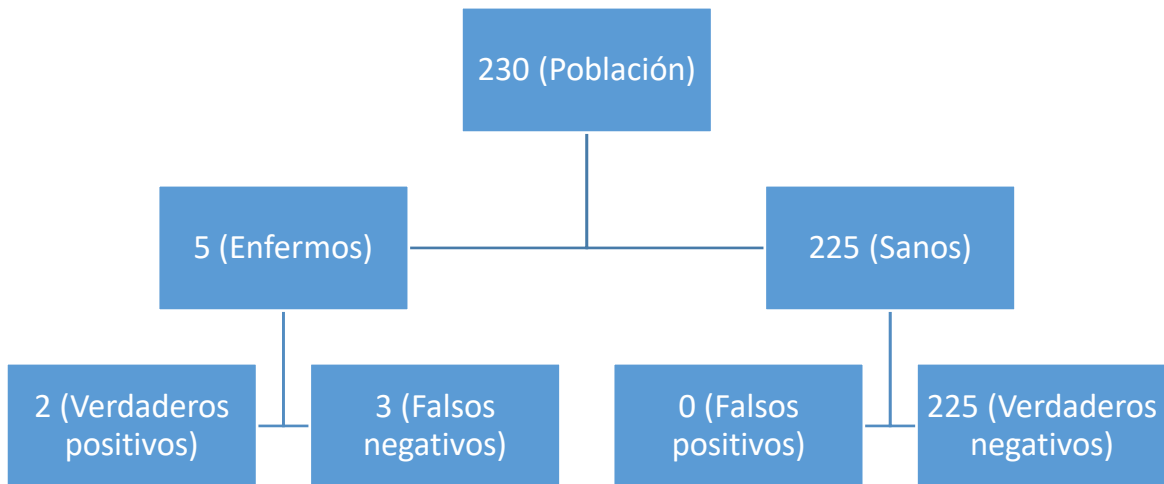


Diagrama 2: Resultados de histopatología de la vesícula biliar y la TC en 230 individuos consultantes.

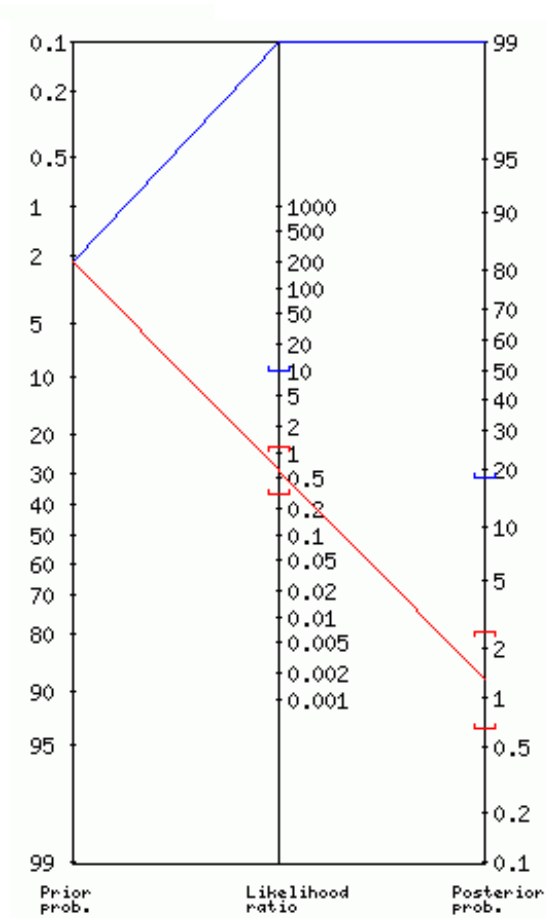


Figura 2: Normograma de Fagan para diagnóstico de CV con TC

RESONANCIA NUCLEAR MAGNETICA	HISTOPATOLOGIA		
	Enfermos	Sanos	
Positivo	5	7	12
Negativo	5	871	876
	10	878	888

Sensibilidad = $(5/10) = 50\%$; Especificidad = $(871/878) = 99.2\%$; VPP = $(5/12) = 41.67\%$; VPN = $(871/876) = 99.43\%$.

Tabla 7: Resultados de histopatología de la vesícula biliar y la CRM en 888 individuos consultantes.

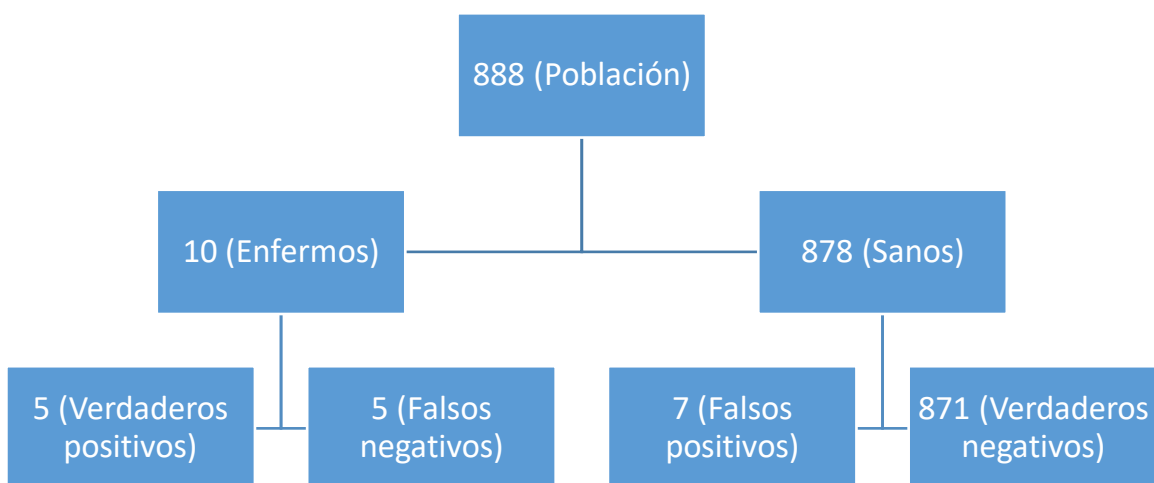


Diagrama 3: Resultados de histopatología de la vesícula biliar y la CRM en 888 individuos consultantes.

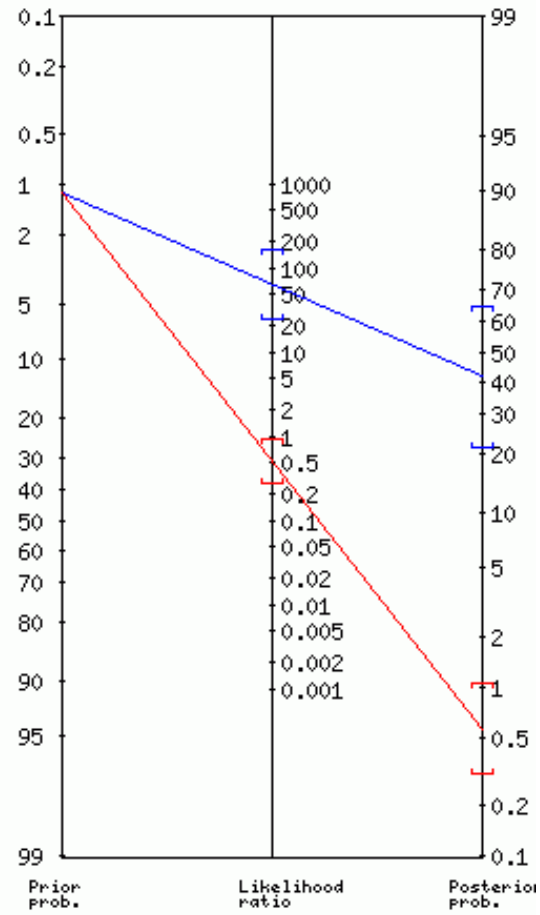


Figura 3: Normograma de Fagan para diagnóstico de CV con CRM

DISCUSIÓN

Se realizaron 1968 colecistectomías que contaron con estudio histopatológico, previo a la realización del procedimiento quirúrgico los pacientes tenían al menos una imagen diagnóstica entre 2015 y 2018 en Méderi-Hospital Universitario Mayor. La incidencia de CV en estadio temprano entre los casos que cumplieron los criterios de inclusión fue 0.81% (16/1968) de los cuales 0.55% (11/1968) fueron diagnósticos incidentales, que se encuentra entre los rangos reportados en la literatura de CV incidental que es entre el 0.2 a 2% (3), el promedio de edad de presentación fue 65.5 años que es igual al promedio reportado en la literatura (3) y la relación mujer hombre fue de 1.45:1 que también se encuentra entre los rangos reportados en la literatura (3).

El diagnóstico temprano es el factor más importante para aumentar la supervivencia de los pacientes con CV debido que esto permite una resección R0, de ahí la importancia de las imágenes diagnósticas lo puedan detectar tempranamente, sin embargo, en la literatura se ha detectado un bajo rendimiento de las mismas.

En esta serie el estudio que se solicitó en la mayoría fue la USG realizándose al 94.4% (1858) debido a que este es el estudio de elección en primera instancia para el estudio de la patología biliar benigna obteniendo un excelente rendimiento. Pero el rendimiento diagnóstico para la detección de CV con este estudio es muy pobre, las imágenes son difíciles de interpretar porque la vesícula biliar tiene algunas peculiaridades como es la ausencia de submucosa y un epitelio normal invaginado en la estructura muscular (senos de RokitanskyAschoff) (29), además la apariencia en las imágenes del CV y varias enfermedades benignas de la vesícula biliar se superponen o pueden coexistir (25). Cuando se tiene una mejor evidencia ecográfica de la enfermedad está ya se encuentra en etapas avanzadas (16).

La sensibilidad de la USG descrita en la literatura para detección de CV oscila entre el 26 – 44%, pero al evaluar la sensibilidad únicamente en los estadios tempranos se evidencia una sensibilidad entre el 17 – 26% (6,16,30), en nuestro estudio la sensibilidad fue aún menor con una sensibilidad de apenas el 9.09%. Se ha reportado exactitud diagnóstica hasta del 80% pero en estadios avanzados (16).

Por otro lado, la TC y la RMN que se realizan en caso de duda diagnóstica y/o sospecha de complicación como coledocolitiasis, podrían presentar un mejor rendimiento diagnóstico, en nuestra serie la TC y la CRM evidencian un rendimiento del 40 y el 50% respectivamente. En la serie de Löhe y colaboradores, se realizó TC o RMN en 16 pacientes con CV sin detectarlo a pesar de que habían tumores T3 o T4 (31). En una serie de Colombia realizada en el Hospital Pablo Tobón Uribe se reportó una sensibilidad entre USG, TC y RMN del 25% para el diagnóstico de CV (32).

Otros estudios imagenológicos que tienen un mejor rendimiento diagnóstico como la USE, la HRUS o algunas secuencias de RMN no se realizan de rutina, realizándose únicamente en el contexto de estudios de investigación, para caracterizar alguna lesión sospechada en los estudios iniciales o bien para estadificar el CV (20,27).

Entre las formas de presentación morfológica encontramos que predominó una masa que reemplaza la vesícula con el 50% (8) de los casos, seguido de un engrosamiento de la pared focal o difuso en el 25% (2) de los casos, y por último una vesícula escleroatrófica y una vesícula en porcelana con 12,5% (1) de los casos cada una. Una masa que reemplaza la vesícula y el engrosamiento de la pared focal o difuso son los patrones que predominan según la literatura con una presencia del 40 al 65% y del 20 al 30% respectivamente (16), al igual que en nuestros casos.

La presencia de vesícula en porcelana se observó en 0.6% (12/1968) de los casos y en solo 1 caso se relacionó con presencia de malignidad, es decir en el 8.3%. Este hallazgo es un poco más alto a lo reportado en la literatura que oscila entre el 5 al 6%, aunque en un estudio publicado en 1962 se estimó una incidencia de CV en vesículas calcificadas entre el 12 al 61%(3,14).

El 93% (15/16) pacientes con CV tenían cálculos, siendo reportado en la literatura la presencia de cálculos en los pacientes con CV entre el 70 al 88%, y una incidencia de CV en pacientes con cálculos del 0.89%. Se ha descrito como factor de riesgo el tamaño de los cálculos, no obstante, la media del tamaño de los cálculos en los

estudios imagenológicos preoperatorios en los pacientes con CV y sin CV fue similar (7.6 mm versus 7.8 mm) (3,33).

E.J Yun y colaboradores (21) observaron que la media de engrosamiento de la pared de la vesícula fue de 12.6 mm en el grupo de CV y 6.9 mm en los pacientes con colecistitis. En nuestra serie la media de grosor de la pared encontrada en los estudios imagenológicos preoperatorios en los pacientes sin CV fue de 3.8 mm, por el contrario, la de los pacientes con CV fue de 8.3 mm.

Definitivamente el diagnóstico del CV en estadios tempranos en el preoperatorio es difícil dado el bajo rendimiento diagnóstico de las imágenes y la ausencia de signos clínicos específicos, por lo cual debemos tener en cuenta el contexto del paciente y los factores de riesgo tanto clínicos como imagenológicos descritos en la literatura.

CONCLUSIONES

El rendimiento diagnóstico de las imágenes realizadas durante el estudio clínico del paciente con enfermedad vesicular maligna en estadios tempranos es muy bajo, dado que comparte características imagenológicas con la enfermedad vesicular benigna y su clínica es inespecífica. Se requiere un alto índice de sospecha clínica que tome en cuenta la presencia de factores de riesgo identificados por la literatura, los hallazgos descritos en el análisis de las imágenes y la apariencia intraoperatoria de la vesícula para definir la mejor conducta quirúrgica transoperatoria y mejorar la sobrevida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Fagenholz PJ, Moya MA. Acute Inflammatory Surgical Disease. *Surg Clin N Am*. 2014;94:1–30.
2. Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol*. 2017;52(3):276–300.
3. Wernberg JA. Gallbladder Cancer. *Surg Clin NA [Internet]*. 2014;94(2):343–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.01.009>
4. Eslick GD. Epidemiology of Gallbladder Cancer. *Gastroenterol Clin NA [Internet]*. 2010;39(2):307–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2010.02.011>
5. Augustine MM. Epidemiology and Risk Factors of Biliary Tract and Primary Liver Tumors. *Surg Oncol Clin NA [Internet]*. 2014;23(2):171–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2013.10.001>
6. Hederstrom E, Forsberg L. Ultrasonography in carcinoma of the gallbladder. Diagnostic difficulties and pitfalls. *Acta radiol*. 1987;28(June 1987):715–8.
7. Bansal K, Arora A, Sureka B, Bihari C, Sarin SK. The varying faces of Gall bladder carcinoma on multimodality imaging evaluation. *Eur Soc Radiol*. 2015;
8. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics , 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11–30.
9. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:99–109.
10. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011. Primera ed. Bogotá; 2015. 148 p.
11. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide : Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006;118:1591–602.
12. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. Gallbladder cancer epidemiology , pathogenesis and molecular genetics : Recent update. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):3978–98.
13. Barreto SG, Dutt A, Chaudhary A. A genetic model for gallbladder carcinogenesis and its dissemination. *Ann Oncol*. 2014;25:1086–97.
14. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: A relationship revisited. *Surg (United States)*. 2001;129(6):699–703.
15. Kang CM, Kim KS, Choi JS, Lee WJ, Kim BR. Gallbladder carcinoma associated with anomalous pancreaticobiliary duct junction. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(6):383–7.
16. Zevallos C, Ruiz M, Francisco V, Soldevilla F, Pastor F, Garcia V. Hallazgos ecográficos asociados al cáncer de vesícula biliar. *Cirugía Española*. 2012;92(5):348–55.

17. Chantarojanasiri T, Hirooka Y, Kawashima H, Ohno E, Kongkam P, Goto H. The role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of gallbladder diseases. *J Med Ultrason*. 2016;44(1):63–70.
18. Xu J, Guo L, Xu H, Zheng S, Liu L, Sun L. Differential diagnosis of gallbladder wall thickening: The usefulness of contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(12):1–11.
19. Komatsuda T, Ishida H, Konno K, Hamashima Y, Naganuma H, Sato M, et al. Abdominal Imaging Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. *Abdom Imaging*. 2000;197:194–7.
20. Kim JH, Lee JY, Kim YJ, Han JK. High-Resolution Sonography for Distinguishing Neoplastic Gallbladder Polyps and Staging Gallbladder Cancer. *Am J Roentgenol*. 2015;204(2):W150–9.
21. Yun EJ, Cho SG, Park S, Park S, Kim W, Kim H, et al. Abdominal Gallbladder carcinoma and chronic cholecystitis : differentiation with two-phase spiral CT. *Abdo*. 2004;29:102–8.
22. Kim SJ, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Han JK, Choi BI, et al. Wall Thickening on MDCT to Differentiate Gallbladder Cancer from Cholecystitis. *Am J Roentgenol*. 2008;191:765–71.
23. Mathur M, Singh J, Singh DP, Kaur N, Gupta S, Haq S. Imaging Evaluation of Enhancement Patterns of Flat Gall Bladder Wall Thickening and Its Correlation with Clinical and Histopathological Findings. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(4):7–11.
24. Gore RM, Thakrar KH, Newmark GM, Mehta UK, Berlin JW. Gallbladder Imaging. *Gastroenterol Clin NA [Internet]*. 2010;39(2):265–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2010.02.009>
25. Kim SW, Kim HC, Yang DM, Ryu JK, Won KY. Gallbladder carcinoma : causes Gallbladder carcinoma: causes of misdiagnosis at CT. *Clin Radiol [Internet]*. 2015;1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2015.10.016>
26. Tan CH, Lim KS. MRI of gallbladder cancer. *Diagnostic Interv Radiol*. 2013;19(4):312–9.
27. Ogawa T, Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K, et al. High b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging for gallbladder lesions: differentiation between benignity and malignancy. *J Gastroenterol*. 2012;47(12):1352–60.
28. Lee ES, Kim JH, Joo I, Lee JY, Han JK, Choi BI. Xanthogranulomatous cholecystitis : diagnostic performance of US, CT, and MRI for differentiation from gallbladder carcinoma. *Abdom Imaging*. 2015;40(7):2281–2292.
29. Jang J, Kim S-W. Improving the Preoperative Diagnostic Yield of Gallbladder cancers. *Ann Surg*. 2010;252(3):568–76.
30. Khashab MA, Shin EJ, Amateau S, Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Tumor Size and Location Correlate With Behavior of Pancreatic Serous Cystic Neoplasms. *Am J Gastroenterol [Internet]*. 2011;106(8):1521–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.117>
31. Löhe F, Meimarakis G, Schauer C, Angele M, Jauch KW, Schauer RJ. The Time of Diagnosis Impacts Surgical Management but not the Outcome of Patients with Gallbladder Carcinoma. *Eur J Med Res*. 2009;14:345–51.

32. Jaramillo P, Hoyos S. Carcinoma de vesícula biliar en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín. *Rev Colomb Cirugía*. 2009;24:250–7.
33. Diehl AK. Gallstone Size and the Risk of Gallbladder Cancer. *JAMA*. 1983;250(17):2323–6.