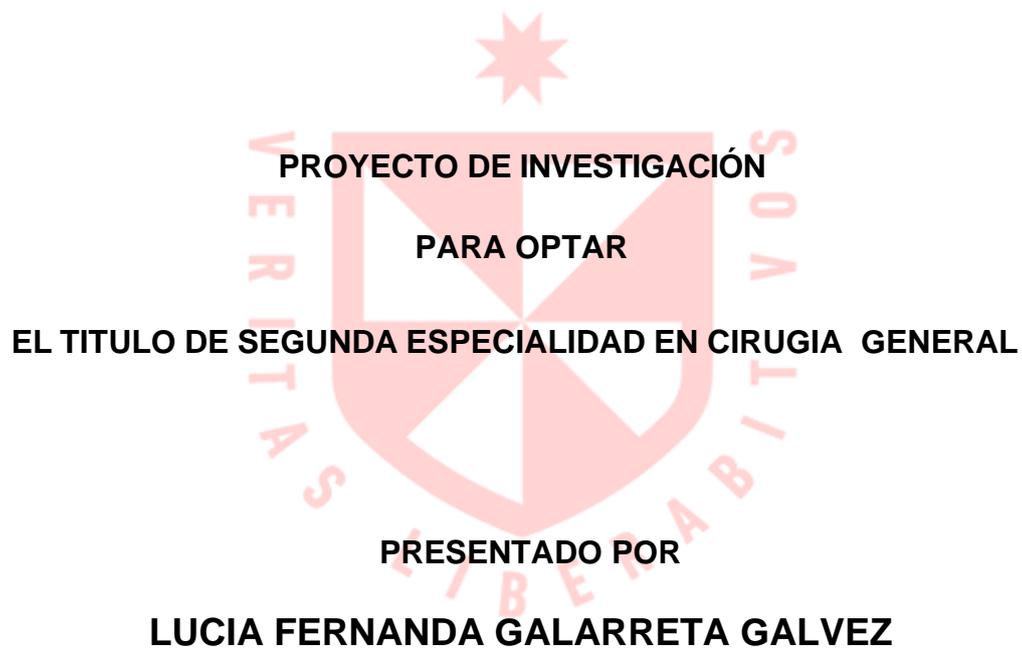


**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**RADIOTERAPIA COMO FACTOR ASOCIADO A LA  
SOBREVIDA EN PACIENTES CON CANCER DE VESICULA  
TRAS RESECCION RADICAL EN EL HOSPITAL NACIONAL  
GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2019-2022**



**ASESOR**

**CAROLINA MALAMUD KESSLER**

**LIMA - PERÚ**

**2024**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**

**CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**RADIOTERAPIA COMO FACTOR ASOCIADO A LA SOBREVIVENCIA  
EN PACIENTES CON CÁNCER DE VESÍCULA TRAS  
RESECCIÓN RADICAL EN EL HOSPITAL NACIONAL  
GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2019-2022**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTADO POR**

**LUCIA FERNANDA GALARRETA GALVEZ**

**ASESOR**

**CAROLINA MALAMUD KESSLER**

**LIMA, PERU**

**2024**

## INDICE

	<b>Pags.</b>
<b>Portada</b>	<b>1</b>
<b>Índice.</b>	<b>2</b>
<b>CAPITULO I : PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>3</b>
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.3.1    Objetivos generales	4
1.3.2    Objetivos específicos	5
1.4 Justificación	5
1.4.1    Importancia	5
1.4.2    Viabilidad y factibilidad	6
1.5 Limitaciones	6
<b>CAPITULO II: MARCO TEORICO</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definiciones de términos básicos	10
<b>CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES</b>	<b>12</b>
3.1 Formulación	12
3.2 Variables y su definición operacional	13
<b>CAPITULO IV: METODOLOGIA</b>	<b>14</b>
4.1 Diseño metodológico	14
4.2 Diseño muestral	14
4.3 Técnicas de recolección de datos	15
4.4 Procesamiento y análisis de datos	15
4.5 Aspectos éticos	16
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>17</b>
<b>PRESUPUESTO</b>	<b>18</b>
<b>FUENTES DE INFORMACION</b>	<b>19</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>20</b>
1. Matriz de consistencia	20
2. Instrumentos de recolección de datos	21

## NOMBRE DEL TRABAJO

RADIOTERAPIA COMO FACTOR ASOCIADO A LA SOBREVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE VESÍCULA TRAS RESECCIÓN

## AUTOR

LUCIA FERNANDA GALARRETA GALVEZ

## RECUENTO DE PALABRAS

7230 Words

## RECUENTO DE CARACTERES

39929 Characters

## RECUENTO DE PÁGINAS

33 Pages

## TAMAÑO DEL ARCHIVO

99.5KB

## FECHA DE ENTREGA

Jan 10, 2024 3:08 PM GMT-5

## FECHA DEL INFORME

Jan 10, 2024 3:09 PM GMT-5

● 14% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 14% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

## CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la situación problemática

El cáncer de vesícula es una patología con alto índice de mortalidad, es una neoplasia poco frecuente pero muy mortal<sup>1</sup>. La incidencia del cáncer de vesícula biliar en el Perú en el 2018 fue de 1.689 casos por 100000 habitantes por año<sup>2</sup>. Su supervivencia a los 5 años es del 50 % para el estadio I y del 5% para estadio IV. Su mal pronóstico se debe a la etapa tardía del diagnóstico y la inespecificidad de los síntomas. La resección quirúrgica es la terapia que puede brindar una cura, pero el éxito varía y depende del estadio, la biología del tumor y la integridad de la resección<sup>1</sup>.

Esta patología es muy común en países sudamericanos: Chile, Bolivia, Ecuador, asimismo India, Pakistán, Japón y Corea. Chile tiene la tasa de mortalidad por cáncer vesícula más elevada del mundo. Su manejo es principalmente quirúrgico, es decir colecistectomía radical y sus modificaciones<sup>3</sup>. Se determinó la incidencia global estandarizada de neoplasia maligna de vesícula biliar en hombres y mujeres. Se encontró que Chile (Valdivia) tiene la mayor incidencia de neoplasia maligna vesicular hombres y mujeres: 12,3 y 27,3 por 100.000 habitantes, respectivamente<sup>3</sup>.

En Chile, la incidencia de neoplasia maligna de vesícula biliar es de más de 25 casos por 100.000 mujeres y 9 casos por 100.000 hombres. Estas tasas son significativamente más altas que las que se encuentran en los Estados Unidos. La incidencia de neoplasia maligna de vesícula biliar en EE. UU es de 0,9 y 0,5 por ciento por cada 100.000 mujeres y hombres, respectivamente<sup>3</sup>.

Los cánceres en etapa I y II se pueden curar con una colecistectomía simple y la tasa de supervivencia a 5 años es de 100%. El pronóstico de los estadios III y IV es malo; la tasa de supervivencia a los 5 años es de 6% y el 3%, respectivamente. La supervivencia a los 5 años fue del 4.1% para todos los pacientes y del 16.5% para los pacientes que tuvieron una resección agresiva<sup>3</sup>.

Según una revisión de un solo centro de pacientes con tumor maligno de vesícula biliar, la mediana de supervivencia fue de 12 meses para pacientes con estadios I a III y de 5.8 meses para pacientes es estadio IV<sup>3</sup>.

En Ramos-Gallardo G et al. Los factores pronósticos para el cáncer de vesícula biliar mostraron que usar quimioterapia mejoró la supervivencia en nuestra serie solo en el análisis univariante. El protocolo utilizado se basa en 5 fluorouracilo, doxorubicina y mitomicina C (FAM). La razón de la falta de significación en el análisis multivariante fue que solo 6 pacientes recibieron tratamiento o sesgo de selección, y solo los mejores pacientes en general recibieron quimioterapia. Recientemente se informó una combinación de gemcitabina y cisplatino para las etapas avanzadas de este tumor. Ninguno de los pacientes de esta serie recibió radioterapia, a pesar de que hay estudios en la literatura que sugieren su uso en este tumor<sup>4</sup>.

Del mismo modo, en el caso de varios tumores el principal factor pronóstico es el estado general del paciente y la albúmina sérica es un marcador indirecto de este. En este estudio de Ramos-Gallardo G los valores superiores a 3 mg/dL se asociaron significativamente con el pronóstico de estos casos, ayudando a estratificar a los pacientes con este tumor<sup>4</sup>. El aporte del estudio es poder identificar cuales son los factores asociados a la sobrevida para de esa manera ver cuales influyen de una manera positiva y cuales no, asimismo modificar a favor del buen pronóstico de los pacientes los que puedan ser modificables<sup>4</sup>.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la asociación entre la radioterapia y la sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula tras resección radical en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2019-2022?

## **1.3Objetivos**

### **1.3.1 Objetivos Generales**

Determinar la asociación entre el uso de radioterapia y la sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula tras resección radical en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2019-2022

### 1.3.2 Objetivos Específicos

Determinar la frecuencia de supervivencia a los 3 años en pacientes con cáncer de vesícula tras resección radical expuestos a radioterapia.

Determinar la frecuencia de supervivencia a los 3 años en pacientes con cáncer de vesícula tras resección radical no expuestos a radioterapia.

Comparar la frecuencia de supervivencia a los 3 años entre pacientes con cáncer de vesícula tras resección radical expuestos o no expuestos a radioterapia.

## 1.4 Justificación

### 1.4.1 Importancia:

Al momento no se cuenta con documentos ni datos que muestren cual es la sobrevida ni los factores asociadas a esta del cáncer de vesícula pos colecistectomía radical en el Perú. Asimismo, es de importancia conocer estos datos para así poder mejorar o **cambiar la conducta de manejo de paciente** con cáncer de vesícula; partiendo del hecho que el cáncer de vesícula biliar es una patología que aumentado en los últimos años y que posee una alta tasa de mortalidad; seria conveniente conocer los factores asociados pos colecistectomía para así poder tomar conductas ya sea de refuerzo o modificaciones en el manejo de los pacientes. Con los datos que planteamos obtener en esta investigación se pueden elaborar guías de manejo para paciente con esta patología y así determinar que factores están relacionados a la sobrevida; los pacientes que padecen esta enfermedad serán beneficiados al poder obtener un mejor manejo asimismo se tomarían decisión basados en el uso de adyuvancia o no en paciente con cáncer de vesícula resecable.

#### **1.4.2 Viabilidad y Factibilidad**

Se solicitará permiso a la institución y servicio para poder realizar este proyecto.

Se solicitarán la base de datos del Hospital Nacional Guillermo Almenara del servicio de cirugía de hígado y vía biliares para poder obtener los datos de los pacientes colecistectomizados y su seguimiento en el transcurso de los años.

Se solicitará participación y apoyo a un tutor de la universidad de San Martín de Porres para poder realizar dicho proyecto.

#### **1.5 Limitaciones**

La posibilidad de dificultades serán en la recolección de datos, si es que no se contara con todos los datos solicitados en la historia.

## CAPITULO II:MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES:

Hilario Y, et al (Norteamérica, 2023); evaluaron la utilidad de la radioterapia ablativa definida típicamente como una dosis biológicamente efectiva (BED)  $\geq 80,5$  Gy, en el control local y supervivencia de pacientes con cáncer de vesícula biliar, para lo cual se analizaron retrospectivamente los pacientes tratados con radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) (n = 18) o sin esta intervención (n = 28); las asociaciones del tratamiento, y las características seleccionadas con la supervivencia general (SG), la supervivencia libre de progresión (SSP) y el control local (LC) se estimaron por separado mediante la regresión de riesgos proporcionales de Cox; la mediana del fraccionamiento de la dosis fue de 60 Gy en 5 fx (mediana BED 127 Gy) para SBRT y 50 Gy en 25 fx (mediana BED 64 Gy) para cáncer de vesícula. La tasa de supervivencia a 1 año fue del 24 % para BED  $< 80,5$  y del 29 % para BED  $\geq 80,5$  (p = 0,050). El control local mejoró en pacientes con enfermedad N0 en comparación con la enfermedad N1 (p  $< 0,0001$ ), ambos grupos de estudio fueron bien tolerados; no hubo diferencias en la toxicidad aguda y tardía; hubo una mejora en la exposición con BED  $\geq 80,5$  Gy con una tendencia hacia un beneficio en la supervivencia, por lo que podría considerarse una modalidad de tratamiento más eficaz<sup>5</sup>.

Choi S, et al (China, 2022); evaluaron los beneficios de la radioterapia adyuvante (ART) en el tratamiento del cáncer de vesícula biliar (GBC), se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed, Medline, Embase y Cochrane Library; el criterio de valoración principal fue la supervivencia general, se incluyeron estudios clínicos comparativos que informaron resultados de supervivencia en pacientes con cáncer de vesícula biliar, la comparabilidad de cada estudio se evaluó considerando todos los indicadores clínicos posibles. Se revisaron veintiún estudios que involucraron a 6876 pacientes con este cáncer; en los análisis agrupados de sobrevida, el odds ratio (OR) fue de 1,26 (p = 0,111), sin favorecer a ningún esquema; en los análisis de subgrupos que consideraron la comparabilidad, la OR favoreció significativamente al grupo de radioterapia (1,92, p = 0,008) entre los

estudios del grupo de comparabilidad 1, mientras que fue de 1,03 ( $p = 0,865$ ) en los estudios del grupo de comparabilidad 2; la tasa combinada de supervivencia a 5 años en los brazos con terapia versus sin terapia fue de 44,9% versus 20,9% en el grupo 1 y 34,1% versus 40,0% en el grupo 2; la radioterapia no sólo mostró beneficios en pacientes con un perfil clínico similar a los tratados sin radioterapia, sino que también produjo una supervivencia comparable en pacientes con un perfil clínico inferior<sup>6</sup>.

Guo Y, et al (China, 2023); determinaron la eficacia de la radioterapia adyuvante para el carcinoma de vesícula biliar, analizaron retrospectivamente los datos de 37 pacientes que se sometieron a resección radical de carcinomas del tracto biliar; analizaron las diferencias de supervivencia entre los pacientes que se sometieron ( $n = 17$ ) y no ( $n = 20$ ) reciben radioterapia adyuvante posoperatoria mediante el análisis de Kaplan-Meier, se utilizó el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox para el análisis multifactorial de los factores que influyen en el pronóstico. La mediana del tiempo de supervivencia (28,9 frente a 14,5 meses) y las tasas de supervivencia a 1 año (82,40 % frente a 55,0 %) y a 2 años (58,8 % frente a 25,0 %) fueron significativamente mayores entre los pacientes que recibieron radioterapia adyuvante que entre aquellos quienes no ( $\chi^2 = 6.381$ ,  $p = 0.012$ ), el análisis multifactorial mostró que el tipo patológico de tumor ( $p = 0,004$ ), el estadio de la enfermedad ( $p = 0,021$ ) y la radioterapia adyuvante ( $p = 0,001$ ) fueron factores pronósticos independientes; la radioterapia adyuvante mejoró significativamente la mediana de la supervivencia en pacientes con enfermedad en estadio III (21,6 frente a 12,7 meses;  $p = 0,017$ ), márgenes positivos (28,9 frente a 10,5 meses;  $p = 0,012$ ) y T3. o tumores T4 (26,8 vs. 16,8 meses;  $p = 0,037$ )<sup>7</sup>.

Kumar R, et al (Arabia, 2023); evaluaron datos retrospectivamente de pacientes a partir de la historia clínica electrónica mediante una recopilación de datos estandarizada, evaluaron predictores de supervivencia general (SG) y supervivencia libre de progresión (SSP); en 93 pacientes con cáncer de vesícula el 66,7% eran mujeres; se administró quimioterapia adyuvante (CT) a 11% y quimiorradiación adyuvante (TRC) al 14%; en el análisis multivariado, la mediana de supervivencia general fue de 24,3 meses con una tasa de supervivencia a 5 años del 23,7%<sup>8</sup>.

Verma V, et al (Iran, 2019); evaluaron el panorama contemporáneo de la radioterapia para el cáncer de vesícula biliar, incluyendo el riesgo de recurrencia locorregional después de la resección basada en los datos de patrones de fracaso, junto con la alta carga de enfermedades locorregionales, son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los casos no resecados; además, las mejoras en la terapia sistémica durante la próxima década podrían cambiar los patrones contemporáneos de fracaso hacia una recurrencia locorregional, se analizan los datos clínicos de la radioterapia para el cáncer de vesícula biliar, estas incluyen a la quimiorradioterapia posoperatoria para casos con márgenes y/o ganglios positivos; se concluyen que los pacientes con la enfermedad localizada irresecable podría beneficiarse de la radioterapia ablativa, según datos prometedores en pacientes con cáncer de vesícula biliar<sup>9</sup>.

Chen Y, et al (China, 2022); determinaron los beneficios de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de vesícula biliar e identificaron el tratamiento adyuvante óptimo por medio de una revisión sistemática y metanálisis en red, con estudios que comparan diferentes terapias adyuvantes, se identificaron los estudios elegibles, y dos autores extrajeron los datos de forma independiente. Diecinueve estudios elegibles que informaron tres tipos de terapias adyuvantes se incluyeron: radioterapia adyuvante (TAR, HR 0,62; IC del 95 % 0,42 a 0,93), quimiorradioterapia adyuvante (ACRT; HR 0,71; IC del 95%: 0,54 a 0,83) y quimioterapia adyuvante (ACT; HR 0,84; IC del 95%: 0,68 a 0,98) fueron más eficaces en la prolongación de la supervivencia global que la de la observación, sin diferencias significativas. entre las tres terapias adyuvantes<sup>10</sup>.

Kamarajah S, et al (Arabia, 2022); determinar si la radioterapia mejora la supervivencia a largo plazo después de la resección del cáncer de vesícula biliar; los pacientes que recibieron resección seguida de radioterapia se identificaron, se excluyeron los pacientes con supervivencia <6 meses para tener en cuenta el sesgo del tiempo inmortal. De 7514 (77%) pacientes después del emparejamiento, la radioterapia se asoció con una mejor supervivencia (mediana: 26,2 frente a 21,5 meses, p <0,001), que se mantuvo después del ajuste multivariable (HR: 0,82,

IC95%: 0,76-0,89,  $p < 0,001$ ), en los análisis de interacción multivariable, este beneficio persistió independientemente del estado ganglionar: N0 (HR: 0,84, IC95%: 0,77-0,93), N1 (HR: 0,77, IC95%: 0,68-0,88), N2/N3 (HR: 0,56, IC95 %: 0,35-0,91), estado de margen: R0 (HR: 0,85, IC95%: 0,78-0,93), R1 (HR: 0,78, IC95%: 0,68-0,88) y uso de quimioterapia adyuvante (AC) (HR: 0,67, IC95%: 0,57-0,79); la radioterapia después de la resección se asoció con una mejor supervivencia en este estudio, incluso en enfermedades con márgenes negativos y ganglios negativos<sup>11</sup>.

Song J, et al (China, 2022); evaluaron el impacto de la radioterapia con haz externo en la supervivencia general de pacientes con cáncer de vesícula biliar, en pacientes inscritos en una base de datos examinados mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y análisis de regresión de Cox multivariadas; para el análisis actual se examinó a un total de 7.866 pacientes de los cuales 2.130 (27,1%) no se sometieron a radioterapia ni cirugía, 209 (2,7%) se sometieron a radioterapia, 4.511 (57,3%) se sometieron a cirugía y 1.016 (12,9%) se sometió a radioterapia y cirugía, la mediana de los tiempos de supervivencia fue de 4 meses, 8 meses, 16 meses y 22 meses ( $p < 0,0001$ ); la supervivencia fue significativamente diferente entre la radioterapia adyuvante ( $p = 0,0002$ ) y la radioterapia paliativa ( $p < 0,0001$ ); el análisis multifactorial (controlando por edad, sexo, año de diagnóstico, estado civil, raza, grado y estadio) mostró que tanto la radioterapia adyuvante (cirugía y radioterapia adyuvante versus cirugía sola; HR, 0,75; IC 95 %, 0,69-0,82,  $p < 0,001$ ) y la radioterapia paliativa (RT sola versus ningún tratamiento; HR, 0,80; IC del 95 %, 0,69-0,92,  $p = 0,003$ ) tuvieron un impacto significativo en la SG del paciente<sup>12</sup>.

Lee S, et al (China, 2019); evaluaron el papel de los tratamientos adyuvantes, incluida la quimiorradioterapia (CRT) y/o la quimioterapia (CTx), en pacientes con cáncer de vesícula biliar resecado, en una base de datos multiinstitucional un total de 733 pacientes con cáncer de vesícula biliar que recibieron resección quirúrgica con intención curativa; de 733 pacientes; 372 (50,8%) no recibieron tratamiento adyuvante, mientras que 215 (29,3%) y 146 (19,9%) recibieron quimioterapia y

radioterapia adyuvante, respectivamente, la supervivencia libre de recurrencia locorregional (SLR), la supervivencia libre de recurrencia (SLR) y la supervivencia general (SG) de los grupos de tratamiento adyuvante se compararon según el estadio del tumor (estadio II frente a estadio III-IV). Para el estadio III-IV (n = 352), el grupo de radioterapia tuvo una SLR, SSR y SG a 5 años significativamente mayores que los grupos de terapia sin adyuvante y CTx (67,8 %, 45,2 % y 56,9 %; 37,9 %, 28,8 %, y 35,4%, y 45,0%, 30,0% y 45,7%, respectivamente) (P < 0,05)<sup>13</sup>.

Jeong Y, et al (China, 2017); evaluaron los resultados de la radioterapia posoperatoria (PORT) e identificaron factores pronósticos del cáncer de vesícula biliar (GBC); en 86 pacientes con GBC que se sometieron a resección quirúrgica potencialmente curativa; todos los pacientes recibieron radioterapia conformada tridimensional y 61 pacientes (71%) recibieron quimioterapia concurrente. La mediana del período de seguimiento fue de 83 meses para los pacientes supervivientes; las tasas de SG, SSE a 5 años fueron del 42 %, 36 % y 73 %, respectivamente; la recurrencia locorregional aislada como primer fracaso ocurrió en siete pacientes (8%)<sup>14</sup>.

Sinha S, et al (Arabia, 2022); evaluaron el impacto de la quimioterapia o radioterapia local (RT) para mejorar los resultados en cáncer de vesícula biliar; se analizaron cuarenta y cinco pacientes con cáncer no metastásico quirúrgicamente irresecable; veinte pacientes no recibieron radioterapia (sin cohorte de RT) y solo recibieron quimioterapia, mientras que 25 pacientes recibieron radioterapia (cohorte de RT) con técnicas conformales junto con quimioterapia concurrente basada en gemcitabina. La mediana de seguimiento de toda la cohorte fue de 11,5 meses, la supervivencia libre de progresión a dos años (18,6% frente a 0%, P = 0,0001) y la supervivencia general (37,3% frente a 5%, P = 0,0001) fueron significativamente mejores en la cohorte con radioterapia en comparación con una cohorte sin radioterapia; un mayor número de pacientes tuvo progresión locorregional en la cohorte sin radioterapia (85 % frente a 32 %, P = 0,0002)<sup>15</sup>.

Suzuki E, et al (Japón, 2019); evaluaron la terapia adyuvante que comprende radioterapia, quimioterapia más radioterapia y quimioterapia sistémica en la

supervivencia de pacientes con cáncer de vesícula biliar; la mayoría de los datos existentes sobre la terapia adyuvante son estudios retrospectivos o metanálisis; concluyendo que se han desarrollado estrategias, inmunoterapia y terapias dirigidas a moléculas que utilizan perfiles moleculares como parte de las perspectivas futuras de la terapia adyuvante para el cáncer de vesícula biliar<sup>16</sup>.

Jiang Y, et al (China, 2023); compararon los resultados de la quimiorradioterapia adyuvante (ACR) con los de la cirugía sola (S) y la quimioterapia adyuvante (AC), con la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales para identificar a los pacientes diagnosticados con cáncer de vesícula y sometidos a cirugía. Se identificaron un total de 5451 pacientes, la supervivencia a dos años entre los pacientes que recibieron S, AC y ACR fue del 36 %, 39 % y 45 %, respectivamente. ACR se asoció con una mejor supervivencia a dos años ( $p < 0,001$ ), mientras que las tasas de supervivencia fueron similares en los grupos AC y S ( $p = 0,127$ ) pero mejores en el grupo ACR que en el grupo AC ( $p = 0,012$ ). Los análisis de subgrupos indicaron que, si bien las tasas de supervivencia a dos años no diferían significativamente en los pacientes con cáncer de vesícula en estadio II entre los grupos (todos  $p > 0,05$ ), la ACR se asoció con una supervivencia a dos años significativamente mejorada en los estadios IIIa ( $p = 0,008$ ), IIIb ( $p < 0,001$ ) y IVb ( $p < 0,001$ ) pacientes con GBC<sup>17</sup>.

Ren B, et al (Reino Unido, 2020); realizaron un metanálisis para determinar el impacto de la radioterapia adyuvante en la supervivencia; se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, EMBASE, Cochrane Library y CNKI para identificar ensayos clínicos de radioterapia posoperatorio versus ninguna radioterapia. Se seleccionaron un total de 21 ensayos clínicos con 1465 pacientes cáncer de vesícula según los criterios de inclusión y exclusión y se incluyeron en este metanálisis. La tasa de supervivencia general (SG) a 5 años fue mayor en el grupo de radioterapia que en el grupo sin radioterapia (OR = 0,63; IC del 95 % = 0,50-0,81,  $p = 0,0002$ ). La tasa de SG a 5 años fue significativamente mayor para aquellos con enfermedad con ganglios linfáticos positivos (OR = 0,15; IC 95% 0,07-0,35;  $p < 0,00001$ ) y enfermedad con margen positivo (OR = 0,40; IC 95% 0,19-0,85;  $p = 0,02$ ) en el grupo de radioterapia que en el grupo sin radioterapia. La radioterapia tuvo una tendencia a aportar beneficios a la SG a 5 años de los

pacientes con enfermedad con margen negativo, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (OR = 0,57; IC del 95 %: 0,30 a 1,07, p = 0,08)<sup>18</sup>.

Cai Y, et al (China, 2021); evaluaron el impacto de la radioterapia en la supervivencia específica del cáncer de vesícula biliar en pacientes con estadio IIIB, los datos de los pacientes se obtuvieron de los recursos de datos de Vigilancia, Epidemiología; se incluyeron 726 pacientes con cáncer de vesícula en estadio IIIB del AJCC (8.ª edición); no se encontró ningún beneficio significativo en la supervivencia con el uso de radioterapia en ningún subgrupo<sup>19</sup>.

Sun X, et al (China, 2015); evaluaron la eficacia y la toxicidad de la radioterapia conformada (TRC) y compararla con la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el tratamiento del cáncer de vesícula biliar; en 20 pacientes con cáncer de vesícula biliar tratados con radioterapia con o sin quimioterapia después de la resección quirúrgica. Las toxicidades agudas notificadas con mayor frecuencia que requirieron medicación (Grupo de Oncología de Radioterapia, Grupo de Oncología de Radioterapia Grado 2) fueron náuseas (10/20 pacientes) y diarrea (3/20). No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. En comparación con la planificación de TRC, la IMRT redujo significativamente el volumen del riñón derecho que recibió > 20 Gy y el volumen del hígado que recibió > 30 Gy y logra una cobertura objetivo excelente similar en comparación con la planificación de la TRC<sup>20</sup>.

Gonzalez M, et al (Chile, 2021); realizaron una revisión retrospectiva de 103 pacientes con diagnóstico de cáncer de vesícula que fueron tratados con cirugía y se realizó radioquimioterapia adyuvante, de ellos, 56 fueron intervenidos quirúrgicamente con criterios oncológicos, en los que se analizó el impacto de la afectación ganglionar y los factores pronósticos de supervivencia. La mediana de seguimiento fue de 47,5 meses. La supervivencia a 5 años de los pacientes operados con cirugía oncológica fue del 55%, y para los resecados sin cirugía oncológica fue del 32% (p = 0,02). En cuanto al impacto de la afectación de los ganglios linfáticos, a 5 años, la supervivencia general (SG) en pacientes con ganglios linfáticos comprometidos fue del 32% frente al 68% para pacientes sin ganglios linfáticos comprometidos (p = 0,006)<sup>21</sup>.

Sunil C, et al (Norteamérica, 2019); evaluaron los resultados del tratamiento con cisplatino concurrente (CDDP) con radioterapia de haz externo (EBRT) en pacientes con cáncer de vesícula biliar (GBC) después de colecistectomía radical; revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 12 pacientes que fueron registrados. La dosis media de EBRT y el ciclo de CDDP fue de 45 Gy. y cuatro respectivamente; la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SSE) a 2 años fue del 75 % y del 72 % respectivamente<sup>22</sup>.

Mahantshetty U, et al (Irán, 2006); evaluaron la historia natural de los cánceres de vesícula biliar, el papel de la radioterapia (RT) y el pronóstico, se realizó un análisis retrospectivo; se evaluaron 60 pacientes con cáncer de vesícula biliar, tratados con intención radical; detalles del paciente que incluyen antecedentes, examen físico, pruebas de función hepática, ecografía del abdomen y radiografía de tórax; y tomografía computarizada del abdomen, si se realizó. Sesenta pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, en la estadificación histopatológica. Trece (21%) pacientes no recibieron ningún tratamiento adyuvante, 32 (53%) pacientes recibieron RT adyuvante sola, 8 (14%) recibieron CT+RT postoperatoria y 7 (12%) pacientes recibieron CT sola. La supervivencia libre de enfermedad (SSE) y la supervivencia global fueron del 30 % y 25 % a los 5 años, respectivamente; la agrupación por etapas ('P' = 0,007), la T patológica ('P' = 0,01) tuvo un impacto significativo en la SSE en el análisis univariado<sup>23</sup>.

## **2.2 Bases Teóricas:**

El cáncer de vesícula biliar (CVB) es una enfermedad rara con una incidencia mundial de 2/100.000 personas y las mujeres tienen entre 2 y 3 veces más probabilidades de desarrollar esta enfermedad que los hombres; las cifras son particularmente altas en algunas regiones del mundo (por ejemplo, América del Sur, Europa del Este, India, Pakistán, etc.). El CVB es el cáncer de las vías biliares más común (lo que equivale al 80%-90% de todos los cánceres de las vías biliares), seguido del colangiocarcinoma<sup>24</sup>.

La etiología es multifactorial, hasta ahora, diversas variantes genéticas, así como diferentes factores ambientales, se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia; por nombrar algunos: las infecciones crónicas de la vesícula biliar, los cálculos biliares, los pólipos de la vesícula biliar, la obesidad, diversos factores dietéticos, la exposición a sustancias químicas o metales especiales y las infecciones por salmonella son factores de riesgo; además, se sabe que este cáncer es más frecuente en mujeres que en hombres, lo que puede deberse a influencias hormonales que aumentan los niveles de colesterol en la bilis; esto, a su vez, se postula que conduce al desarrollo de cálculos biliares<sup>25</sup>.

A nivel genético, utilizando un enfoque de estudio de genes candidatos o un enfoque de asociación de todo el genoma, se han identificado múltiples genes candidatos como posibles candidatos, las alteraciones genéticas que incluyen KRAS, TP53 y c-ERB-B2 se asocian con un mal pronóstico; varios otros factores, como los implicados en el movimiento de los lípidos a través del hígado, la vesícula biliar y los conductos biliares, todavía están en discusión y son el foco de algunos estudios en curso<sup>26</sup>.

El CVB requiere un enfoque multimodal para su gestión, la cirugía sigue siendo el estándar de oro para la intención curativa, se deben tener en cuenta varios factores al elegir el tratamiento quirúrgico: salud del paciente, grado de intervención quirúrgica necesaria y resultados postoperatorios previstos<sup>27</sup>. La extensión de la enfermedad y la ubicación del tumor son factores importantes que determinan la extensión de la cirugía, además del tipo de procedimiento necesario para garantizar la extirpación radical del cáncer sin enfermedad residual; la ubicación del cáncer

influye en el procedimiento quirúrgico porque los tumores ubicados más cerca de la placa quística tienen propensión a invadir el hígado, mientras que los ubicados en la pared inferior pueden diseminarse temprano al peritoneo<sup>28</sup>.

En pacientes con CVB detectado preoperatoriamente sin metástasis a distancia, la laparotomía es el tratamiento tradicional de elección, ya que permite resecciones extendidas, históricamente, esto se debió a una precisión subóptima en la estadificación radiológica, más recientemente, la evidencia actual sugiere que la laparoscopia es factible con los avances en la cirugía mínimamente invasiva, la colecistectomía simple suele ser suficiente en los cánceres T1a cuando la capa muscular no está afectada; la patología de la sección congelada intraoperatoria del conducto cístico es un factor decisivo para la resección del conducto biliar, si es positiva<sup>29,30</sup>.

Dependiendo del estadio de la enfermedad, cirugía, radioterapia. (RT) y quimioterapia son las modalidades de tratamiento utilizadas para el cáncer de vesícula biliar; aunque la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para la enfermedad en etapa temprana, la mayoría de los pacientes se presentan en una etapa localmente avanzada, irresecable y metastásica de la enfermedad, por lo tanto, la radioterapia y la quimioterapia forman parte integral del tratamiento de estos pacientes en estadio avanzado<sup>31</sup>. Aunque se ha defendido el papel de la radiación en el cáncer de vesícula biliar, principalmente en el entorno adyuvante, su papel en el entorno neoadyuvante y paliativo sigue en evolución<sup>32</sup>. Con el avance de la tecnología, las técnicas de RT han evolucionado a lo largo de los años desde técnicas bidimensionales (2D) hasta radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y terapia de arco volumétrico modulado (VMAT)<sup>33</sup>.

El tratamiento con radioterapia está indicado en pacientes con enfermedad invasiva del músculo interno completamente resecado, enfermedad con ganglios positivos y CVB con margen positivo, diversos estudios han defendido el papel de la RT adyuvante<sup>34</sup>. Aunque la TRC tridimensional (3D) es la modalidad más común utilizado en la RT de neoplasias malignas de la vesícula biliar en el entorno adyuvante, se han empleado el uso de otras técnicas como IMRT, radiación

corporal estereotáxica y se está investigando la terapia con rayos de protones (SBRT) y la terapia con haz de protones (PBT)<sup>35</sup>.

Además, también se ha estudiado el papel de la SBRT en el entorno adyuvante. evaluado en algunos informes de casos, como tiene el potencial de administrar dosis más altas al tumor a una dosis más alta por fracción, si bien se limita la dosis a los órganos en riesgo, su papel debe explorarse más a fondo mediante ensayos clínicos realizados adecuadamente; la PBT también proporciona gradientes de dosis bruscos con una dosis alta para las células tumorales y efectos mínimos<sup>36</sup>.

Existe escasez de literatura sobre el uso de RT como modalidad definitiva en el tratamiento del CVB, no se ha logrado demostrar de manera concluyente un beneficio de RT, esto se atribuye principalmente a versiones más antiguas/2D/ técnicas de RT convencionales que conducen a la entrega de dosis subóptimas de RT o morbilidad excesiva relacionada con el tratamiento y mortalidad. Con mejoras en la terapia sistémica para los cánceres de vías biliares; como la inmunoterapia y la terapia dirigida, este hecho debería considerarse en la formulación de futuros protocolos de tratamiento que incluyan a diversas modalidades de radioterapia para pacientes con CVB sin metástasis<sup>37</sup>.

### **2.3 Definición de términos básicos :**

**Cáncer de vesícula:** Es un crecimiento anormal de células que se forman en la vesícula biliar.<sup>22</sup>

**Resección radical:** La resección quirúrgica del cáncer incluye la resección de la cavidad de la vesícula ,extirpación de los ganglios linfáticos regionales y en pacientes seleccionados la resección del conducto biliar común<sup>19</sup>.

**Sobrevida:** el tiempo desde el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad que la persona con esa enfermedad esta viva<sup>21</sup>.

**Neoadyuvancia:** El tratamiento se utiliza como primer paso para la reducción del volumen tumoral antes del tratamiento primario<sup>22</sup>.

**Radioterapia:** La prescripción de dosis para el foco primario y para nódulos; fueron de 45 a 50 Gy a 1,8 a 2 Gy por fracción, respectivamente, por un periodo de 2 semanas<sup>23</sup>.

## CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLE

### 3.1 HIPOTESIS:

Hipótesis alterna:

El uso de radioterapia es un factor asociado a la sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula tras resección radical en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2019-2022

Hipótesis nula:

El uso de radioterapia no es un factor asociado a la sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula tras resección radical en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2019-2022

### 3.2 VARIABLES Y SU DEFINICION OPERACIONAL

Variable	Definicion	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medicion	Categorias y sus valores	Metodo de verificacion
Sexo	Caracteristicas genotipicas : masculino XY y femenino XX	cualitativa	Caracteristicas fenotipicas	Nominal	femenino masculino	Registro en historia clinica
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	cuantitativa	años	ordinal	Niño: <1 a 14 Adolescente: 15 a < 18 Adulto: 18 a < 65 Adulto mayor: 65 o más	Registro en historia clinica

Cormobilidades	Dos o más enfermedades que ocurren en la misma persona.	cualitativa	DM HTA ERC	Nominal	Tiene cormobilidades No tiene cormobilidades	Registro en historia clínica
Radioterapia	Prescripción de dosis para el foco primario y para nódulos; fueron de 45 a 50 Gy a 1,8 a 2 Gy por fracción, respectivamente, por un periodo de 2 semanas.	cualitativa	Indicación médica	Nominal	Si No	Registro en historia clínica
Sobrevida	<b>Paciente persiste vivo al control</b>	Cualitativa	sobrevida	Nominal	Sobrevida al 1 año Sobrevida al 3 año	Registro en historia clínica

## CAPITULO IV: METODOLOGIA

### 4.1 Diseño metodológico:

El presente proyecto de investigación es un estudio analítico, observacional, longitudinal, de cohortes retrospectivo. Que busca identificar los efectos de la radioterapia en términos de supervivencia en pacientes con cáncer de vesícula sometidos a colecistectomía radical en el Hospital Nacional Guillermo Almenara durante el 2019 – 2022.

### 4.2 Diseño muestral:

#### Población objetivo

Todos los pacientes con cáncer de vesícula en el Hospital Nacional Guillermo Almenara en el periodo del 2019- 2021.

#### Población accesible

Todos los pacientes pos operados de colecistectomía radical por cáncer de vesícula en el Hospital nacional Guillermo Almenara en el periodo del 2019 -2021

#### Tamaño de la muestra

Formula<sup>38</sup>:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde:

- $Z_{\alpha/2} = 1.96$  para  $\alpha = 0.05$
- $Z_{\beta} = 0.84$  para  $\beta = 0.20$
- $P_1 = 0.58^7$
- $P_2 = 0.25^7$

Se tiene

n = 35

COHORTE EXPUESTA: (Radioterapia) = 35 pacientes

COHORTE NO EXPUESTA: (No radioterapia) = 35 pacientes.

## **Muestreo**

El muestreo será no probabilístico.

### **4.3 Criterios de inclusión y exclusión:**

#### **De inclusión (cohorte expuesta):**

- Paciente usuario de radioterapia
- Pacientes con resultado de anatomía patológica compatibles con cáncer de vesícula
- Pacientes operados en el periodo del 2019 al 2021
- Pacientes post-operados de cáncer de vesícula son sobrevivida mayor e igual al año.

#### **De inclusión (cohorte no expuesta):**

- Paciente no usuario de radioterapia
- Pacientes con resultado de anatomía patológica compatibles con cáncer de vesícula
- Pacientes operados en el periodo del 2019 al 2021
- Pacientes post-operados de cáncer de vesícula son sobrevivida mayor e igual al año

#### **De exclusión:**

1. Paciente con cáncer de vesícula incidental
2. Paciente con cáncer de vesícula avanzado, estadio clínico IV.
3. Pacientes operados de colecistectomía radical sin linfadenectomía

#### **4.4. Procedimiento de recolección de datos:**

##### **Plan de recolección**

Para la recolección de datos se utilizará las historias clínicas de los pacientes pos colecistectomía radical por cáncer de vesícula del servicio de Cirugía de Hígado y vías Biliares del Hospital Nacional Guillermo Almenara.

##### **Procedimiento de recolección**

Para la recolección de los datos, se coordinará con el Departamento de Cirugía General, el servicio de Cirugía de Hígado y Vías Biliares asimismo a la oficina de Docencia y Investigación del Hospital Nacional Guillermo Almenara, para obtener las historias clínicas de los pacientes a estudiar.

##### **Instrumento de recolección de datos:**

Se utilizará una ficha de recolecciones de datos, (ver en anexo 1) donde se especificará, información sobre las variables independiente, dependiente e intervinientes.

##### **Procesamiento y análisis de datos**

###### **Revisión de los datos**

Los datos obtenidos de la recopilación de información serán criticados para evitar errores y sesgos en el estudio

###### **Codificación de los datos**

Los datos recopilados se cifran para su procesamiento de acuerdo con las necesidades de análisis

###### **Clasificación de los datos**

Los datos se clasificarán según el tipo de variable de investigación

## **Procesamiento de los datos**

Los resultados utilizados serán ingresados a una base de datos creada en STATA 17 para el procesamiento de datos y análisis estadístico.

## **Técnica de análisis e interpretación de datos**

Utilizando estadística descriptiva, media y desviación estándar, procesamiento de información en Excel y programa estadístico STATA 17. Utilizando el analizador Chi-cuadrado, el estudiante T probó la hipótesis con un error de muestreo del 5%. y 95% de confianza. Se realizara el cálculo del riesgo relativo con su intervalo de confianza al 95%.

### **4.5 Aspectos éticos:**

En este estudio sólo se acordarán con la autoridad sanitaria los datos registrados en las historias clínicas de cada paciente, que es un documento de carácter legal y médico, para obtener el debido consentimiento<sup>39,40</sup>.

## CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	MESES					
	NOVI	DIC	ENE	FEB	MAR	ABRIL
Aprobación del proyecto de investigación	x					
Coordinación Institucional		x				
Recolección de la data			x			
Procesar y analizar datos				x		
Análisis y de interpretación de resultados					x	
Elaboración del informe final						x

## PRESUPUESTO

El presente trabajo se financiara con recursos propios del autor, de la siguiente manera.

<b>PRESUPUESTO</b>		
	<b>Costos</b>	<b>Total</b>
<b>Personal</b>		
Digitador	300	1100
Correcto	200	
Analista	350	
Estadistico	350	
<b>Servicios</b>		
Transporte	80	315
Comida	25	
Copias	60	
Internet	100	
Permisos	50	
<b>Suministros e insumos</b>		2775
Papel	40	
Folder	20	
Archivador	25	
Cd,USB	80	
Computadora	2500	
<b>Otros</b>	100	
<b>Total</b>		4180

## FUENTES DE INFORMACION

1. Hickman L, Contreras C. Gallbladder Cancer: Diagnosis, Surgical Management, and Adjuvant Therapies. *Surgical Clinics of North America*. 2019;99(2):337-55.
2. Ramos W, De La Cruz-Vargas JA. Presentación del documento técnico “Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018”. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020;20(1):10-1.
3. Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer. *Surgical Clinics of North America*. 2014;94(2):343-60.
4. Medina-Franco H, Ramos-Gallardo G, Orozco-Zepeda H, Mercado-Díaz MÁ. Factores pronósticos en cáncer de vesícula. *Revista de Investigación Clínica*. 2005;57(5):662-5.
- 5.-Hilario Y. Survival and Toxicity in Patients with Unresectable or Inoperable Biliary Tract Cancers with Ablative Radiotherapy versus Non-Ablative Chemoradiation, *Advances in Radiation Oncology* 2023;5(2):13-18.
- 6.-Choi S, Rim CH, Shin IS, Yoon WS, Koom WS, Seong J. Benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer: a comparability-based meta-analysis. *Hepatol Int*. 2022;16(3):712-727.
- 7.-Guo Y. Analysis of the efficacy and factors influencing survival of adjuvant radiotherapy for stage II-III biliary tract carcinoma. *World J Surg Onc* 2023; 21: 339.
- 8.-Kumar R. Role of chemoradiation in gallbladder cancer—a single institution retrospective analysis. *J Gastrointest Oncol* 2023;14(5):2212-2220.
- 9.-Verma V. Contemporary perspectives on the use of radiation therapy for locally advanced gallbladder cancer. *Chin Clin Oncol* 2019;8(4).
- 10.-Chen Y, Zhang B, Liu C, et al. Clinical efficacy of adjuvant treatments for patients with resected biliary tract cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12:e051421.
- 11.-Kamarajah S. Adjuvant radiotherapy improves long-term survival after resection for gallbladder cancer A population-based cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(2):425-434.
- 12.-Song J, Kang X, Di Y, Ren G, Wang Y. Associations between external beam radiotherapy and overall survival in patients with gallbladder cancer: A population-based study. *Front Public Health*. 2022;10:1012142.

- 13.-Lee S, Seong J, Kim TH, Im JH, Kim WC, Kim K, Park HJ, Kim TG, Kim Y, Jeong BK, Kim JH, Kim BH, Nam TK. Role of adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in patients with resected gallbladder carcinoma: a multi-institutional analysis (KROG 19-04). *Cancer Biol Med*. 2021; (6):931-44.
- 14.-Jeong Y, Park JH, Lee YJ, Park KM, Hwang S, Chang HM, Kim KP, Yoon SM, Jung NH, Kim JH. Postoperative radiotherapy for gallbladder cancer. *Anticancer Res*. 2017;34(10):5621-9.
- 15.-Sinha S. Radiotherapy for locally advanced unresectable gallbladder cancer - A way forward: Comparative study of chemotherapy versus chemoradiotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2022; 18(1): 147-151.
- 16.-Suzuki E. Adjuvant therapy for resected gallbladder cancer. *Chin Clin Oncol* 2019;8(4):39.
- 17.-Jiang Y, Jiang L, Li H, Yuan S, Huang S, Fu Y, Li S, Li F, Li Q, Yan X, Chen J, Liu J. Adjuvant chemoradiotherapy in resected gallbladder cancer: A SEER-based study. *Heliyon*. 2023;9(3):e14574.
- 18.-Ren B. A meta-analysis of the efficacy of postoperative adjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Radiat Oncol* 2020; 15: 15.
- 19.-Cai Y. Postsurgical radiotherapy in stage IIIB gallbladder cancer patients with one to three lymph nodes metastases: A propensity score matching analysis. *Am J Surg*. 2021;221(3):642-648.
- 20.-Sun X, Wang Q, Gu BX, Zhu YH, Hu JB, Shi GZ, Zheng S. Adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer: A dosimetric comparison of conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *World J Gastroenterol* 2015; 17(3): 397-402.
- 21.-Gonzalez M. Impact of lymph nodal stage on gallbladder cancer survival after extended cholecystectomy and adjuvant radiochemotherapy: long-term results from an oncology institute, Chile. *Ecancer* 2021, 15:1222.
- 22.-Sunil C. Adjuvant External Beam Radiotherapy with Concurrent Cisplatin after Resection of Gallbladder Cancer. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2019; 13(2): XC01-XC04.
- 23.-Mahantshetty U. Adjuvant radiation therapy in gall bladder cancers: 10 years experience at Tata Memorial Hospital. *J Cancer Res Ther*. 2006;2(2):52-6.

24.-Oneda E, Abu Hilal M, Zaniboni A. Biliary Tract Cancer: Current Medical Treatment Strategies. *Cancers (Basel)*. 2020;12.

25.-Gamboa AC, Maithel SK. The Landmark Series: Gallbladder Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:2846-2858.

26.-Goel S, Aggarwal A, Iqbal A, Gupta M, Rao A, Singh S. 18-FDG PET-CT should be included in preoperative staging of gall bladder cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46:1711-1716.

27.-Xu L, Tan H, Liu X, Huang J, Liu L, Si S, Sun Y, Zhou W, Yang Z. Survival benefits of simple vs extended cholecystectomy and lymphadenectomy for patients with T1b gallbladder cancer: An analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database (2004 to 2013). *Cancer Med*. 2020;9:3668-3679.

28.-Primrose J. BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:663-673.

29.-Davidson JT 4th, Jin LX, Krasnick B, Ethun CG, Pawlik TM, Poultsides GA, Idrees K, Weber SM, Martin RCG, Shen P, Hatzaras I, Maithel SK, Fields RC; and the U. S. Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. Staging laparoscopy among three subtypes of extra-hepatic biliary malignancy: a 15-year experience from 10 institutions. *J Surg Oncol*. 2019;119:288-294.

30.-Okumura K, Gogna S, Gachabayov M, Felsenreich DM, McGuirk M, Rojas A, Quintero L, Seshadri R, Gu K, Dong XD. Gallbladder cancer: Historical treatment and new management options. *World J Gastrointest Oncol* 2021; 13(10): 1317-1335.

31.-George G, Lewis S, Chopra S, Phurailatpam R, Engineer R. A Retrospective Study of the Dosimetric Parameters and Duodenal Toxicity in Patients With Upper Gastrointestinal and Gynaecological Cancers Treated With Radiation Therapy. *Clinical Oncology* 2020;32:e53-9.

32.-Loyal A, Chopra S, Goel M, et al. Predictors of toxicity after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gall bladder cancer. *Indian J Cancer* 2021; 822.

33.-Kapoor R, Periasamy K, Gupta R, Yadav A, Khosla D. Real world clinical outcomes of adjuvant sequential chemoradiation in patients with gallbladder carcinomas with poor performance status. *Radiat Oncol J* 2020;38:262-9.

34.-Chen X, Meng F, Xiong H, Zou Y. Adjuvant therapy for resectable biliary tract cancer: a Bayesian network analysis. *Front Oncol* 2021;11:600027

35.-Hakeem AR, Papoulas M, Menon KV. The role of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for advanced gallbladder cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:83-91.

36.-Bisello S, Buwenge M, Palloni A, et al. Radiotherapy or Chemoradiation in unresectable biliary cancer: a retrospective study. *Anticancer Res* 2019;39:3095-100.

37.-Engineer R, Patkar S, Lewis SC, et al. A phase III randomised clinical trial of perioperative therapy (neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy) in locally advanced gallbladder cancers (POLCAGB): study protocol. *BMJ Open* 2019;9:e028147.

38.-García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.

39.- Man B. The Declaration of Helsinki on medical research involving human subjects: a review of seventh revision (Medical Education) Nepal Health Research Council 2020; 17(4):548-55.

40.-Ley general de salud. Nº 26842. Concordancias : D.S. Nº 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2013.

## ANEXOS

### 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Es el uso de radioterapia factor asociado a la sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula tras resección radical en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2019-2022?</p>	<p>Determinar si el uso de radioterapia es factor asociado a la sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula tras resección radical en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2019-2022?</p>	<p>El uso de radioterapia es factor asociado a la sobrevida en pacientes con cáncer de vesícula tras resección radical en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2019-2022?</p>	<p>Es una investigación observacional, retrospectivo de cohortes.</p>	<p>La muestra esta conformada por todos los pacientes pos operados de colecistectomía radical por cáncer de vesícula en el Hospital nacional Guillermo Almenara .</p> <p>Para el procesamiento y análisis de datos, se utilizará el programa STAT17 para analizar los resultados.</p>	<p>Ficha de recolección de datos.</p>

## 2. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

RADIOTERAPIA COMO FACTOR ASOCIADO A LA SOBREVIDA EN  
PACIENTES CON CANCER DE VESICULA TRAS RESECCION RADICAL  
EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2019-  
2022

NOMBRE Y APELLIDO: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

SEXO: (F) (M)

CORMOBILIDADES: DM( ) HTA ( ) ERC( )

RECIBIO RADIOTERAPIA : SI ( ) NO ( )

CONTROL AL 1 AÑO : VIVO. SI( ). NO ( )

CONTROL A LOS 3 AÑOS : VIVO. SI( ). NO ( )

FECHA FALLECIMIENTO: \_\_\_\_\_