



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cáncer de vesícula biliar, una visión actual

Gallbladder cancer, a current view

Robin Germán Prieto-Ortiz¹ , Bernardo Alfonso Borráez-Segura² , Jhon Edison Prieto-Ortiz³ ,
Óscar A. Guevara-Cruz⁴

- 1 Médico, especialista en Cirugía general y en Gastroenterología, Hospital Central de la Policía; Editor asociado, Revista Colombiana de Cirugía, Bogotá, D.C., Colombia.
- 2 Médico, especialista en Cirugía general, especialista en Cirugía gastrointestinal, profesor Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.
- 3 Médico, especialista en Gastroenterología, especialista en Hepatología, Centro de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CEHYD), Bogotá, D.C., Colombia.
- 4 Médico, magister en Epidemiología clínica, especialista en Cirugía general y en Cirugía hepatobiliar, Instituto Nacional de Cancerología; profesor titular, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

Introducción. El diagnóstico de cáncer de vesícula biliar se realiza generalmente de forma incidental durante el estudio de las piezas quirúrgicas o cuando la enfermedad está avanzada y se expresa por su diseminación. Muy pocas veces se diagnostica de forma preoperatoria. Corresponde a la neoplasia más común de las vías biliares y su incidencia varía de acuerdo a la región geográfica. La región andina en Latinoamérica presenta una de las mayores incidencias a nivel mundial.

Métodos. Se realizó una revisión narrativa de la literatura, para presentar una información actualizada en lo referente a los factores de riesgo (incluyendo las alteraciones genéticas y moleculares), al diagnóstico y al tratamiento de esta patología. Basados en los datos actuales, presentamos algunas recomendaciones dirigidas al diagnóstico temprano, que permita un manejo más adecuado de nuestros pacientes.

Resultados. Se han implicado nuevos factores de riesgo relacionados con la etiología del cáncer de vesícula biliar, como la obesidad, factores genéticos y moleculares. A pesar de la disponibilidad de los métodos diagnósticos imagenológicos, no ha ocurrido una importante variación porcentual en cuanto al estadio al momento del diagnóstico.

Conclusiones. El manejo quirúrgico del cáncer de vesícula biliar está indicado en los estadios más tempranos de la enfermedad y es importante evaluar las opciones terapéuticas en pacientes con enfermedad avanzada. Se considera de suma importancia el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica y la revisión del informe por parte del cirujano.

Palabras clave: cáncer; vesícula biliar; diagnóstico; litiasis; pólipos; factores de riesgo; tratamiento.

Fecha de recibido: 31/01/2021 - Fecha de aceptación: 26/04/2021 - Publicación en línea: 04/02/2022

Correspondencia: Robin Germán Prieto-Ortiz, Calle 127 No 19 A 28 consultorio 412 Edificio Acomédica I, Bogotá D.C., Colombia.
Teléfono: +57 3173673337. Correo electrónico: rgprieto@hotmail.com

Citar como: Prieto-Ortiz RG, Borráez-Segura BA, Prieto-Ortiz JE, Guevara-Cruz OA. Cáncer de vesícula biliar, una visión actual. Rev Colomb Cir. 2022;37:280-97. <https://doi.org/10.30944/20117582.891>

Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

Abstract

Introduction. The diagnosis of gallbladder cancer is generally made incidentally during the study of the surgical pieces or when the disease is advanced and is expressed by its dissemination. It is rarely diagnosed preoperatively. It corresponds to the most common neoplasm of the bile ducts and its incidence varies according to the geographical region. The Andean region in Latin America presents one of the highest incidents worldwide.

Methods. A narrative review of the literature was carried out to present updated information regarding risk factors (including genetic and molecular alterations), diagnosis and treatment of this pathology. Based on current data, we present some recommendations aimed at early diagnosis, which allows a more adequate management of our patients.

Results. New risk factors related to the etiology of gallbladder cancer have been implicated, such as obesity, genetic and molecular factors. Despite the availability of diagnostic imaging methods, there has not been a significant percentage variation in terms of stage at diagnosis.

Conclusions. Surgical management of gallbladder cancer is indicated in the earliest stages of the disease and it is important to evaluate therapeutic options in patients with advanced disease. The pathological study of the surgical piece and the review of the report by the surgeon are considered of utmost importance.

Keywords: cancer; gallbladder; diagnosis; gallbladder stones; polyps; risk factors; treatment.

Introducción

La vesícula biliar (VB) es una víscera hueca que tiene por función almacenar y liberar la bilis, contribuyendo a los procesos digestivos. La pared de la VB está conformada por la mucosa, la lámina propia, una capa muscular, el tejido conjuntivo perimuscular y la serosa (o peritoneo visceral), pero a diferencia de la mayoría de los otros órganos huecos, no posee capa submucosa. Está íntimamente adherida a parte de los segmentos IV y V del hígado, y en ella se pueden considerar dos superficies distintas, la superficie hepática que no tiene revestimiento peritoneal, y la superficie peritoneal, que está cubierta por peritoneo visceral. Esta diferencia representa una variabilidad en la biología tumoral, cuando el cáncer se origina en la cara peritoneal o en la cara hepática. La irrigación depende de la arteria cística, que proviene la mayoría de las veces de la arteria hepática derecha y el drenaje venoso se realiza a través del lecho hepático o de la vena cística, que drena hacia el sistema portal derecho ^{1,2}.

El cáncer de la vesícula biliar (CVB), fue descrito por primera vez en 1777 por el médico austriaco Maximilian Stoll y su diagnóstico generalmente se realiza de forma incidental durante

el estudio de las piezas quirúrgicas o cuando la enfermedad está avanzada y se expresa por su disseminación. A nivel mundial corresponde a la neoplasia más común de las vías biliares, y su prevalencia varía de acuerdo a la región geográfica, presentando una de las mayores incidencias en la región andina ^{3,4}.

El 60 % se localiza en el fondo de la vesícula, el 30 % en el cuerpo y el 10 % en el cuello. Más del 90 % corresponden a adenocarcinomas y el restante 10 % a variedades como carcinoma de células escamosas, de células pequeñas, de tipo neuroendocrino, melanoma y linfoma. También se han informado neoplasias de tipo metastásico en la VB ². En general, el pronóstico es malo, con una supervivencia a cinco años de tan solo el 10 % para los tumores avanzados ^{5,6}. Cuando los tumores son diagnosticados en una etapa temprana, se ha observado una supervivencia hasta del 90 % ⁷.

Epidemiología

De acuerdo con la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), la base de datos GLOBOCAN 2018 mostró que el cáncer de vesícula biliar fue responsable del 1,7 % de las muertes por cáncer

a nivel mundial, y se presentaron 220.000 nuevos casos (1,3 %), ocupando el puesto número 20 en cuanto a nuevos casos y el número 17 en cuanto a mortalidad. La mayor incidencia ocurrió en la región Melanesia, seguido de sur América y de Asia oriental, y la mortalidad ocurrió con mayor frecuencia en Melanesia, Asia oriental y Sudamérica. América del Sur ocupa globalmente el tercer lugar en cuanto a incidencia, mortalidad y prevalencia a cinco años (Figura 1) ^{8,9}.

A nivel mundial, las tasas de incidencia estandarizada por edad más altas de CVB se observan en Bolivia, Chile, Bangladesh, Nepal, Corea del Sur y Perú. Las tasas más bajas de CVB se observan en países con altos recursos económicos y altos porcentajes de personas de ascendencia europea como Estados Unidos, Australia, Canadá, Reino Unido y Nueva Zelanda ¹⁰.

En Sudamérica, para el año 2018 se informaron 15.114 nuevos casos de CVB y 11.097 muertes relacionadas con ese diagnóstico. Las tasas estandarizadas por edad de incidencia y mortalidad presentan una variación geográfica sorprendente, siendo más altas en Bolivia (14,0 y 10,6 por

100.000 habitantes respectivamente), Chile (9,3 y 5,4 por 100.000 habitantes), en donde el CVB es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres, y Perú (4,8 y 3,1 por 100.000 habitantes). Incluso, la mortalidad dentro de cada país, varía de forma importante al evaluar las diferentes regiones ¹¹.

En diversos estudios realizados en Colombia, se ha encontrado una prevalencia de entre el 1,6-3 % de adenocarcinoma en especímenes quirúrgicos. Se encuentra más frecuentemente en las colecistectomías abiertas, en hasta un 3 %, comparado con la cirugía laparoscópica con un 0,3-1 %, independiente del diagnóstico prequirúrgico ¹². Esto puede deberse a la necesidad de realizar cirugía abierta por los hallazgos ecográficos o conversión a la misma ante la dificultad técnica en casos avanzados.

Habitualmente, el mayor porcentaje de diagnósticos se realizan de forma incidental mediante el estudio histopatológico. En un estudio realizado en Colombia, se encontró un porcentaje de cáncer insospechado de vesícula biliar (CIVB) del 0,078 % en una cohorte de 2562 pacientes

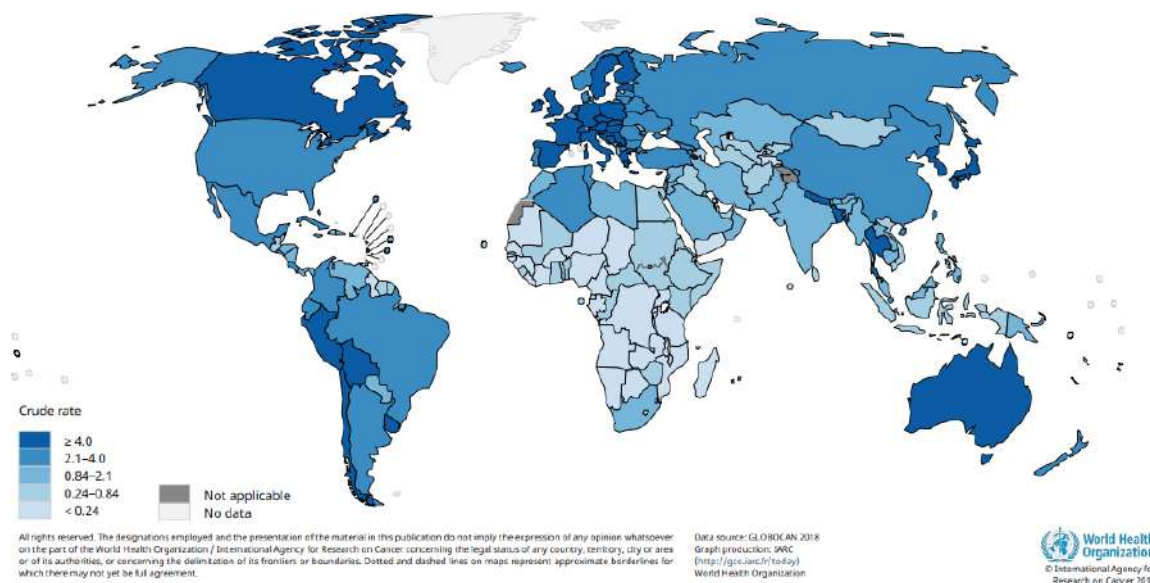


Figura 1. Tasas crudas de incidencia de cáncer de vesícula biliar estimadas en 2018.

Tomado de Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018. (9). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>

llevados a colecistectomía laparoscópica electiva en un periodo de 2 años ¹³. Otro estudio realizado sobre 40 pacientes con CVB, encontró un 37,5 % de casos no sospechados preoperatoriamente ¹⁴.

Factores de riesgo

Dentro de los múltiples factores asociados al cáncer de vesícula biliar, se han mencionado: el género, la ubicación geográfica, la etnia, anomalías congénitas del desarrollo, obesidad, antecedentes personales o familiares de cálculos biliares, infecciones crónicas y alteraciones genéticas (Tabla 1). La mayoría del CVB se diagnostica en estadios avanzados debido a su carácter asintomático inicial y a su rápida aparición de metástasis ¹⁰.

Sexo. En los países de oriente, el cáncer de vesícula muestra un mayor compromiso en el sexo masculino, mientras que, en occidente, la relación mujer/hombre es de aproximadamente 2-6/1. Se han relacionado diversos factores, como el hecho de que la colelitiasis es más frecuente en mujeres que en hombres, y se ha implicado la multiparidad y los efectos hormonales, dado que los estrógenos favorecen la saturación de colesterol en la bilis, lo que aumenta el riesgo de formación de cálculos biliares ^{12,15}. Aunque el papel de los receptores de estrógenos y la expresión del receptor de progesterona en el CVB no es significativamente diferente entre hombres y mujeres, la coexpresión de los dos receptores es

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar cáncer de vesícula.

Factor	Generalidades	Referencias
Género	Hombres en países orientales. Mujeres en países occidentales	12, 15
Cálculos	Tamaño mayor de 3 cm. Tiempo de evolución, número	16, 17, 18, 19
Obesidad	Mayor riesgo con un IMC > 30 kg/m ² Factor de riesgo que más se ha incrementado	15, 20, 21, 22
Pólipos	> de 10 mm especialmente en pacientes mayores de 50 años. Morfología sésil	23, 24, 25, 26
Calcificaciones o vesícula en porcelana	Las calcificaciones selectivas tienen mayor riesgo de malignidad. Vesícula en porcelana poco riesgo	29, 30, 31, 32
CEP	Se recomienda realizar control ecográfico anual en búsqueda de pólipos o cálculos	15
Procesos infecciosos	<i>Salmonella typhi</i> <i>Helicobacter</i> especialmente <i>bilis</i>	36, 37
Otros	Quistes biliares congénitos Malformaciones de la UBP Medicamentos	15 38, 39 40
Alteraciones genéticas y moleculares	Carcinógenos Alteraciones genéticas Pérdida de heterocigosidad Inestabilidad microsatelital Metilación	41 41 42, 43 44, 45, 46 47, 48

IMC: índice de masa corporal; CEP: Colangitis esclerosante primaria; UBP: Unión biliopancreática

más alta en las mujeres con CVB en comparación con la de los hombres ¹².

Cálculos biliares. La coleditiasis es una enfermedad muy común, que puede estar presente hasta en el 20 % de la población. Se considera que hasta un 80 % de los pacientes pueden ser asintomáticos a lo largo de la vida, aunque anualmente entre el 2 - 3 % de los pacientes puede volverse sintomáticos y hasta el 10 % a cinco años ¹⁶. La sobresaturación del colesterol de la bilis, la nucleación acelerada de los cristales de colesterol y la alteración de la motilidad de la vesícula biliar, son factores que aumentan de forma independiente el riesgo de coleditiasis y, por lo tanto, de CVB. En diversos estudios se ha identificado la presencia de hasta el 88 % de coleditiasis en pacientes que presentaron dicha patología neoplásica. Sin embargo, de los pacientes que tienen diagnóstico de coleditiasis, solo entre el 0,3 - 3 % llegan a desarrollar cáncer ¹⁷.

En un artículo clásico de hace casi 40 años, se presentó un estudio de casos y controles, en el que se evaluaron 81 pacientes con CVB, encontrando que quienes tenían cálculos con diámetros de 2,0-2,9 cm tenían un riesgo 2,4 veces mayor de desarrollar cáncer, mientras que aquellos con cálculos de 3 cm o más, tenían un riesgo 10,1 veces mayor, por lo que recomendaban que aquellos pacientes con cálculos de más de 3 cm deberían ser llevados a colecistectomía, aunque estuvieran asintomáticos ¹⁸.

Debido a los avances tanto en los métodos diagnósticos como terapéuticos y a las mejoras en los sistemas de salud, hoy día es poco frecuente ver en nuestro país y en gran parte del mundo pacientes con cálculos de tal tamaño, de hecho, no se encuentran estudios recientes que evalúen el tamaño de los cálculos en patología vesicular. Independiente del tamaño de los cálculos, otro estudio encontró que la coleditiasis fue el factor de riesgo más fuerte para el CVB (RR 4,9, IC_{95%} 3,3 - 7,4), ¹⁹. El CVB se ha relacionado más comúnmente con los cálculos de colesterol que con los cálculos de pigmentos, así como con el número, volumen y peso de los cálculos. Algunos autores

le dan más importancia al tiempo de duración de la coleditiasis ¹⁶.

Obesidad. En un metaanálisis de 20 estudios, se encontró que las personas con un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m², tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de vesícula biliar, mientras que los pacientes con sobrepeso y obesidad tienen un RR de 1,15 y 1,66, respectivamente. Como posible causa, se ha mencionado el aumento en la concentración de hormonas, como estrógeno o insulina, lo que incrementa la formación de cálculos biliares. Esta asociación es más fuerte entre las mujeres que entre los hombres, quizás porque las mujeres ya tienen un nivel más alto de estrógeno ^{15,20}.

La IARC revisó la evidencia relacionada con la obesidad y cáncer, evaluando el riesgo para cada tipo de cáncer y la fortaleza de la evidencia. Para el cáncer de la vesícula biliar, la fuerza de la evidencia en humanos fue calificada como suficiente y el riesgo relativo de la más alta categoría del IMC comparada con el normal fue de 1,3 (IC_{95%} 1,2-1,4), similar al riesgo para cáncer de colon y recto ²¹. Posiblemente la obesidad corresponde al factor de riesgo que más está aumentando en CVB y también se le atribuye la leve tendencia al aumento de la mortalidad, observado en algunos países industrializados ²².

Pólipos de vesícula biliar. Las imágenes de pólipos vesiculares pueden corresponder en su mayoría a patología benigna como pólipos de colesterol, colediterosis, adenomiomas, adenomiosomatosis o pólipos inflamatorios, y solo un pequeño porcentaje de pólipos vesiculares son adenomatosos con potencial maligno ¹⁷. En un estudio se encontró que los pólipos de menos de cinco mm tienen una probabilidad de malignidad prácticamente nula, y que los pólipos mayores de 10 mm (grado de evidencia moderado), especialmente en los pacientes mayores de 50 años (nivel de evidencia bajo), tienen más riesgo de cáncer, con una prevalencia de malignidad de hasta el 88 % ²³.

Algunos autores consideran que el riesgo no depende del tamaño del pólipo por sí solo, sino además de la edad del paciente, siendo más alto

en los mayores de 50 años, especialmente si además coexiste la presencia de cálculos biliares que presenten crecimiento durante el seguimiento ecográfico ²⁴. Otros estudios han identificado como factor de riesgo independiente para desarrollar CVB, la morfología sésil del pólipo, con un aumento del riesgo entre 7,0 (IC_{95%} 2,4-23,9) y 7,3 (IC_{95%} 4,18-12,8) ²⁵.

En una revisión sistemática realizada en 2015, en la que se evaluaron 54 artículos, con 8701 pacientes llevados a cirugía por pólipos vesiculares, se encontró que los pólipos benignos tenían muchas más probabilidades de tener un tamaño menor de 10 mm mientras que los adenomas y pólipos malignos fueron más frecuentemente de 10 mm de tamaño. Los pólipos solitarios fueron malignos en el 69,5 % y los pólipos sésiles fueron malignos en el 59 % de los casos ²⁶. Por todo lo anterior, se recomienda llevar a colecistectomía a los pacientes con pólipos mayores de 10 mm.

Calcificaciones o vesícula en porcelana. Desde 1890 se ha informado la existencia de calcificaciones en la pared vesicular, que en términos generales es conocida como vesícula en porcelana, la cual se puede observar entre el 0,6-0,8 % de las colecistectomías ²⁷. Uno de los estudios clásicos al respecto, y de los primeros en que se mencionó la vesícula en porcelana como factor de riesgo para el desarrollo de CVB, fue publicado en 1966 y en él se informó la presencia de neoplasia en 22 de 100 pacientes en quienes se encontró vesícula biliar en porcelana ²⁸.

Las calcificaciones de la vesícula biliar se clasifican en intramurales o selectivas de la mucosa, sin encontrar relación de las primeras con casos de adenocarcinoma, mientras que las calcificaciones selectivas de la mucosa se relacionan con una tasa de malignidad del 7 %. Aunque en algunos estudios no se han encontrado casos de calcificación entre los pacientes que presentan el diagnóstico de adenocarcinoma, una revisión reciente de la literatura, encontró un riesgo del 6 % en aquellos pacientes con calcificaciones de la VB, frente al 1 % en los pacientes que no las presentaron ^{29,30}.

Actualmente se estima que la vesícula en porcelana tiene un escaso aumento del riesgo de carcinoma, mucho menor al estimado en los estudios de décadas pasadas y se recomienda evaluar la indicación de colecistectomía de acuerdo a los síntomas, la sospecha de carcinoma y el riesgo quirúrgico del paciente ^{31,32}.

Colangitis esclerosante primaria (CEP). Tiene una incidencia de 1-16/100.000 personas y predomina en el sexo masculino. Se cree que, en esta enfermedad autoinmune, los conductos biliares intra y extrahepáticos son atacados por el sistema inmunológico, sufriendo inflamación, cicatrización y obstrucción, que junto con la estasis biliar, pueden favorecer la aparición de cálculos biliares y CVB ³³. Se han mencionado como factores de riesgo (bajo nivel de evidencia) la presencia de colelitiasis, síndrome de poliposis gastrointestinal y pólipo único ³⁴. Por lo tanto, en los pacientes con CEP, se recomienda realizar un control ecográfico anual en búsqueda de estas alteraciones ¹⁵.

En un estudio de 286 pacientes con CEP, se encontró mediante estudios imagenológicos que, el 6 % de los pacientes tenían masas vesiculares, de las cuales el 56 % correspondieron a CVB, por lo cual la *American Association for the Study of Liver Diseases* y la *European Association for the Study of the Liver* recomiendan la colecistectomía en los pacientes con CEP y pólipos asociados ³⁵.

Procesos infecciosos. En un metaanálisis que incluyó 17 trabajos relacionados con CVB e infección por *Salmonella typhi*, la mayoría de los estudios realizados en el sur de Asia (India y China), se encontró un OR general para el estado de portador crónico de *S. typhi* (detección de los niveles de anticuerpos contra *S. typhi*) de 4,28 (IC_{95%} 1,84-9,96). La asociación fue más evidente cuando se realizó con grupos de control que no tenían colelitiasis (OR: 5,86; IC_{95%} 3,84-8,95; valor de p<0,01) que en aquellos con colelitiasis (OR: 2,71; IC_{95%} 1,92-3,83; valor de p<0,01). No se encontró asociación significativa entre el solo hecho de haber tenido la infección (antecedente) y la aparición de CVB (OR: 3,33; IC_{95%} 0,77-14,38; valor de p=0,11).

Por lo anterior, cuando se detectan grupos poblacionales con infección tifoidea crónica, se recomienda tratar a la población con antibióticos, realizar vacunación y mejoras sanitarias. Igualmente se debe realizar el seguimiento ecográfico y evaluar la opción de la colecistectomía profiláctica ³⁶.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas y moleculares se han detectado citotoxinas y proteínas de superficie derivadas de *Helicobacter*, especialmente del tipo *bilis*, que causan infección del epitelio biliar y que se han implicado dentro de las patogenias del CVB, en una asociación todavía no muy bien aclarada ³⁷.

Otros factores de riesgo

Quistes biliares congénitos. Son más frecuentes en mujeres y en las poblaciones asiáticas, lo cual coincide con los grupos de mayor riesgo de cáncer de vesícula biliar. Aunque la mayoría de los casos se tratan quirúrgicamente en la infancia, alrededor del 20 % de los casos solo se diagnostican en la vida adulta mediante ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia nuclear magnética (RNM). Se ha observado una incidencia de CVB en el 2,5-28 % de los pacientes con quistes biliares ¹⁵.

Malformaciones en la unión biliopancreática. Estas malformaciones pueden causar el reflujo del líquido pancreático en la vía biliar, aumentando el riesgo de malignidad del tracto biliar. En la mayoría de los pacientes, pero no en todos, se observa una marcada elevación de los niveles de amilasa, y el diagnóstico se puede realizar mediante la colangiorensonancia. El CVB asociado a estas malformaciones ocurre a una edad más temprana que la observada para otras causas, pero más tardíamente que el colangiocarcinoma, y tienen una menor incidencia de colelitiasis asociada ³⁸. Esta patología ha sido reportada con mucha mayor frecuencia en la población asiática, donde se ha estimado que aumenta hasta 200 veces el riesgo de cáncer de vesícula, por lo cual se recomienda realizar colecistectomía una vez se diagnostica esta anomalía. En Estados Unidos, un estudio multicéntrico evaluó retrospectivamente los estudios imagenológicos de pacientes con CVB, encontran-

do la unión biliopancreática anómala en el 8 % de los casos, sin que este hallazgo se hubiera descrito en la lectura inicial, por lo que se considera que esta anomalía, se debe buscar también en los países occidentales ³⁹.

Medicamentos. Aunque la asociación entre los anticonceptivos orales y el CVB no es clara, se ha mencionado que las mujeres posmenopáusicas que reciben terapia hormonal con estrógeno o con estrógeno-progesterona tienen un mayor riesgo de formación de cálculos biliares y de desarrollar CVB. Algunos estudios han sugerido que la terapia de reemplazo de estrógenos transdérmicos presenta un riesgo menor que la terapia oral ⁴⁰. Otros medicamentos que se han relacionado con el CVB son la metildopa y la isoniazida ¹⁵.

Carcinógenos. Se ha observado mayor riesgo de CVB en trabajadores de plantas de caucho, fábricas textiles, o personas expuestas a las nitrosaminas y aflatoxinas. En algunos estudios, también se ha relacionado el tabaquismo y la ingesta elevada de alcohol con el CVB ⁴¹.

Alteraciones genéticas y moleculares. Como otras neoplasias, el cáncer de vesícula biliar tiene un origen multifactorial, en cuya etiología se han implicado diversas alteraciones genéticas. Algunas de las investigaciones han logrado determinar anomalías en los genes supresores de tumores, oncogenes y genes de reparación del ADN, así como la presencia de inestabilidad microsatelital y alteraciones epigenéticas causadas principalmente por metilación aberrante del promotor de áreas de genes ⁴¹.

Alteraciones genéticas: Por métodos de bajo rendimiento, se ha logrado detectar mutaciones en el codón 12 de los genes KRAS en pacientes de India, Chile y Japón, mutación y delección en el gen INK4A en pacientes de Japón y Chile, mutación en el gen ADNmt D310 en pacientes de Chile y mutación y sobreexpresión en el gen TP53 de muestras obtenidas en Grecia, Japón y Chile. Mediante métodos de alto rendimiento se han detectado alteraciones principalmente de tipo mutación, fusión y amplificación de genes como PIK3CA, KRAS, CTNNB1, TP53, FGF10, EGFR, ERBB2, ERBB3, PTEN, ARID2 y MLL2 ⁴¹.

Pérdida de heterocigosidad: Algunos estudios han demostrado pérdida de la heterocigosidad (LOH, por sus siglas en inglés) en los pacientes con CVB, debido a pérdidas alélicas heterocigóticas que comprometen hasta 18 regiones cromosómicas diferentes. La LOH es una alteración genética común en el genoma del cáncer y se relaciona con la pérdida de un alelo, delección heterocigótica de uno de los dos alelos o duplicación de un cromosoma o región cromosómica materna o paterna ⁴². En CVB se han detectado alteraciones relacionadas con múltiples pérdidas alélicas en algunas regiones de los cromosomas 3p, 8p, 9q y 22q que contienen los genes supresores de tumores ⁴³.

Inestabilidad microsatelital: La deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMR por sus siglas en inglés) es una causa importante de inestabilidad genómica relacionada con el cáncer, que lleva a la acumulación de numerosas mutaciones predominantemente en secuencias inestables de microsatélites, un fenotipo conocido como inestabilidad microsatelital (MSI por sus siglas en inglés). Con mayor frecuencia, el CVB muestra fenotipos de adenocarcinoma, y la frecuencia de MSI inducida por deficiencia de MMR en el cáncer de vesícula biliar en el mundo occidental es baja, pero teniendo en cuenta que los tumores con MSI generalmente responden bien a algunos tipos de inmunoterapia, se debe considerar el análisis de MSI en este tipo de tumores ⁴⁴. La MSI se ha observado hasta en el 10 % de CVB. En un estudio chileno buscaron las áreas contiguas a los tumores con MSI y encontraron la alteración en el 33 % de áreas con metaplasia intestinal y en el 83 % de áreas con displasias, por lo que se considera que la MSI está presente desde las primeras etapas del proceso carcinogénico, aunque solo se observó un subgrupo de pacientes ^{45,46}.

Metilación: Las alteraciones epigenéticas incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas, la remodelación de la cromatina y la recientemente descubierta interferencia del ARN (involucrada en el silenciamiento postranscripcional), la expresión génica aberrante, puede causar una represión transcripcional que se ha visto relacionada con la carcinogénesis ⁴⁷.

La hipermetilación en las regiones promotoras de genes, es un mecanismo epigenético común en la inactivación de genes supresores de tumores. Los patrones de metilación del ADN de los pacientes con CVB pueden servir como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes. En un estudio se encontró que la metilación de los genes *p73*, *MGMT* y *DCL1* se asoció significativamente con la supervivencia de los pacientes con cáncer de vesícula biliar. El análisis multivariado identificó al gen *MGMT* como un factor pronóstico independiente para la supervivencia ⁴⁸.

Otro estudio reciente demostró que la metilación del promotor de genes específicos como *CDH1*, *CDKN2A-p16*, *REPRIMO* y *UCHL1* (o PGP9,5) tiene un papel importante en la carcinogénesis de la vesícula biliar. Otros trabajos han mostrado un patrón de metilación variable de varios genes relacionados con carcinoma de vesícula biliar. Basados en estas publicaciones, se ha considerado que el estudio de la metilación de genes puede ser utilizado como marcadores de respuesta a la quimioterapia o la terapia hormonal, y puede en un futuro ayudar en la realización de un diagnóstico precoz, debido a que el cambio de metilación precede frecuentemente a la aparición de tumores ⁴⁹.

Diagnóstico

El diagnóstico del CVB se puede hacer en cuatro escenarios: sospecha preoperatoria en las imágenes de la vesícula biliar (ecografía, TC o RNM); diagnóstico intraoperatorio (hallazgos sugestivos o conclusivos); diagnóstico posoperatorio (en el reporte de patología de una colecistectomía por coleditiasis); o en los casos avanzados por diseminación (ictericia por invasión a la vía biliar, ascitis por carcinomatosis, metástasis hepáticas) ³⁰.

El diagnóstico preoperatorio del CVB es infrecuente, y generalmente se realiza en casos avanzados. No existe un hallazgo clínico patognomónico ni alteraciones en exámenes de laboratorio o imagenológicos que hagan sospechar de forma inequívoca el CVB. La aparición de ictericia junto con el hallazgo escanográfico de masas abdominales, o de engrosamiento focal o calcificaciones de la mucosa de la vesícula biliar, deben hacer sospechar

una neoplasia maligna subyacente y, por lo tanto, obligan a realizar estudios imagenológicos de alta resolución, además de un hemograma completo, pruebas de función hepática, Ca 19-9 y antígeno carcinoembrionario (CEA), igualmente se debe evaluar la posibilidad de realizar una laparoscopia de estadificación de acuerdo con los resultados de los exámenes previamente mencionados ³⁰.

La ecografía abdominal debe hacer sospechar un CVB cuando hay engrosamiento focal e irregular de la pared de la vesícula o cuando el espesor es mayor de 10 mm. La TC y la RNM son más útiles para evaluar la extensión de la enfermedad o cuando hay masas vesiculares de buen tamaño ⁴⁹ (Figuras 2 y 3). Cuando el diagnóstico se sospecha de forma intraoperatoria, el cirujano se enfrenta

a una situación compleja en la que tenía programada solo una colecistectomía, y que debe ser analizada caso a caso, debido a las implicaciones de una cirugía mayor en un paciente no informado de la misma y con riesgo de morbilidad y mortalidad. Si la patología confirma el diagnóstico, se realizará la estadificación y toma de decisiones según la misma ⁵⁰.

Se considera que existe un submuestreo histopatológico de los especímenes quirúrgicos, que ha llevado a un subdiagnóstico y una subestadificación, puesto que a nivel mundial no hay consenso para la realización de análisis patológicos uniformes. Incluso, en muchos países no están estandarizados los exámenes microscópicos de rutina ^{50,51}.

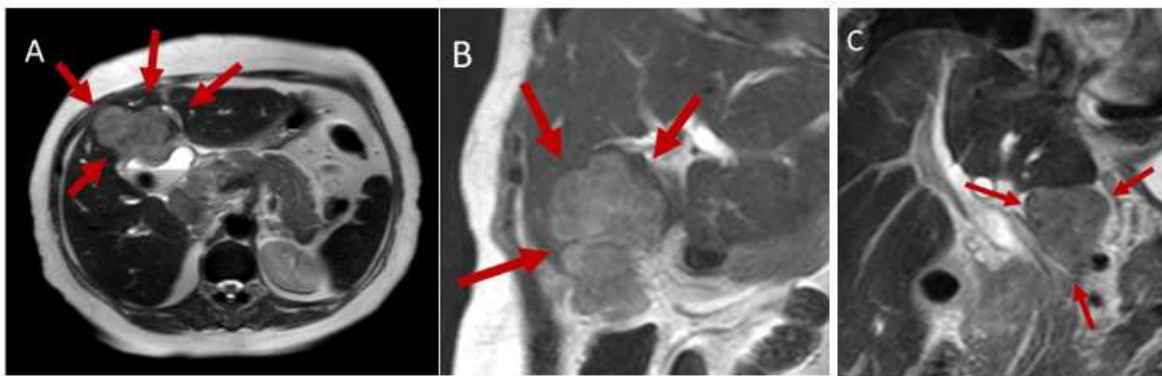


Figura 2. Resonancia magnética que muestra gran masa en la vesícula biliar con infiltración al hígado (A y B) y conglomerado ganglionar celíaco (C).

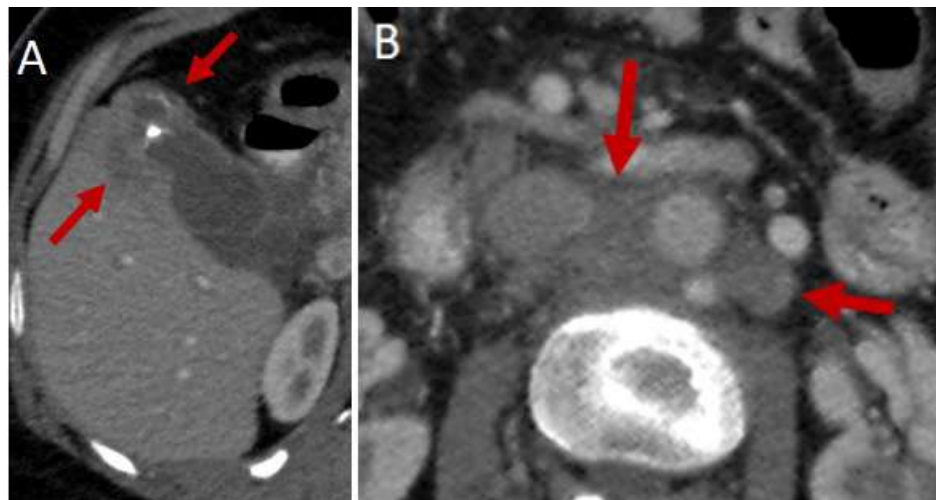


Figura 3. Tomografía axial que muestra masa en el fondo de la vesícula (A) y compromiso ganglionar para aórtico (B)

Un consenso de expertos en CVB realizado en 2015 recomendó que, particularmente en áreas de alta incidencia, todas las muestras deben ser analizadas haciendo el estudio histológico de por lo menos tres secciones aleatorias y del margen del conducto cístico. Ante el hallazgo inicial de displasia de alto grado, colecistitis hialinizante o pólipos neoplásicos, se debe realizar el mapeo completo de la vesícula biliar para estadificar con precisión cualquier neoplasia invasiva asociada. Cuando se ha comprobado la presencia de cáncer, se deben tomar muestras extensas para determinar los factores pronósticos como la profundidad microscópica de la invasión tumoral, el compromiso del margen del conducto cístico, y el compromiso de la serosa o del tejido hepático ⁵².

Estadificación

La pared de la vesícula biliar está conformada por la mucosa, una capa de músculo liso, tejido conectivo perimuscular y serosa. La placa cística se caracteriza por carecer de serosa, de forma tal que la vesícula se adhiere al tejido conectivo del hígado, mediante el tejido conectivo perimuscular. La estadificación del tumor (T), depende de la profundidad de la invasión, es decir de la penetración del tumor en la pared vesicular, la invasión al hígado, el compromiso de los órganos adyacentes, de la arteria hepática o la vena porta ³⁰.

Cuando el compromiso neoplásico afecta la lámina propia, respetando la capa muscular, corresponde a un estadio T1a y no requiere intervenciones adicionales a la simple colecistectomía. Ante la presencia de estadios T1b o más, se deben realizar estudios imagenológicos de estadificación clínica, que deben incluir imágenes de alta resolución de tórax, abdomen y pelvis, en busca de linfadenopatías regionales o metástasis a distancia (Figuras 2, 3 y 4), además se debe considerar la realización de una laparoscopia (Figura 5) ³⁰. La estadificación del CVB se muestra en la Tabla 2 ⁵³.

Imágenes

De acuerdo al consenso para el manejo de tumores de las vías biliares del grupo brasileño de tumores gastrointestinales, se considera que la RNM contrastada de abdomen y la CR son los principales exámenes para la estadificación de las neoplasias malignas del tracto biliar (nivel de evidencia II, recomendación fuerte a favor). De no ser posible, se debe contar por lo menos con una TC de abdomen (nivel de evidencia II, recomendación fuerte a favor). Se recomienda realizar además una tomografía torácica, y en casos seleccionados se puede utilizar la ultrasonografía endoscópica (USE), para la estadificación del tumor primario y la evaluación de los ganglios linfáticos regionales. Otro examen a realizar en casos seleccionados es

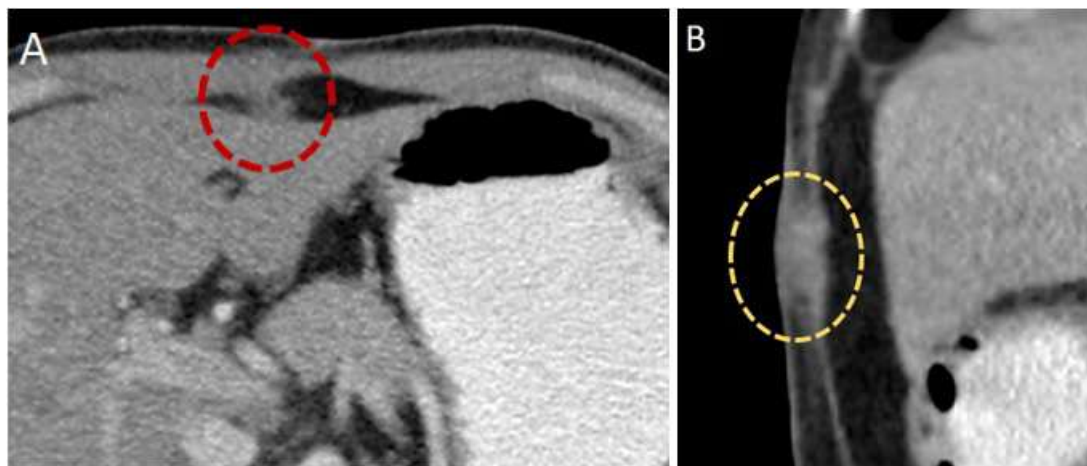


Figura 4. Tomografía axial que muestra siembras tumorales en la pared abdominal y en el trayecto de los puertos, en paciente con antecedente de colecistectomía vía laparoscópica y hallazgo de CIVB. Siembra en el ligamento redondo, corte axial (A). Siembra en los músculos de pared abdominal, corte sagital (B).

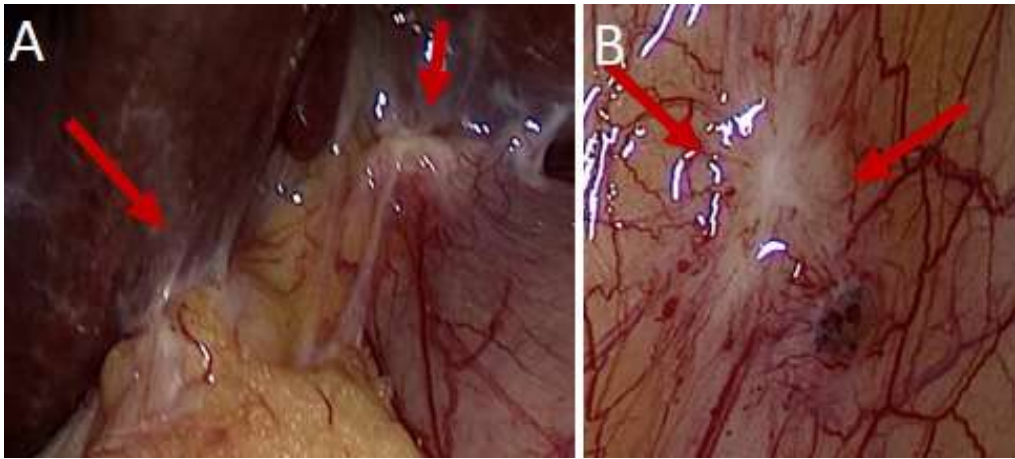


Figura 5. Hallazgos laparoscópicos de compromiso peritoneal por cáncer de vesícula, dos meses después de colecistectomía vía laparoscópica por colelitiasis, con hallazgo inicial de CIVB. Siembras en el lecho quirúrgico (A) y siembra en el peritoneo parietal (B).

Tabla 2. Estadificación del American Joint Committee on Cancer Tumor-Ganglio-Metástasis (TNM por sus siglas en inglés) para carcinoma de vesícula biliar.

Tamaño del tumor (T): profundidad de la invasión			
TX: no se puede evaluar el tumor primario			
T0: sin evidencia de tumor primario			
Tis: carcinoma in situ			
T1: el tumor invade la lámina propia o la capa muscular			
T1a: el tumor invade la lámina propia			
T1b: el tumor invade la capa muscular			
T2a: el tumor invade el tejido conectivo perimuscular en el lado peritoneal, sin compromiso de la serosa (peritoneo visceral)			
T2b: el tumor invade el tejido conectivo perimuscular en el lado hepático, sin extensión en el hígado			
T3: el tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) o invade directamente el hígado u otro órgano o estructura adyacente, como el estómago, duodeno, colon, páncreas, epiplón o conductos biliares extrahepáticos			
T4: el tumor invade la vena porta principal o la arteria hepática o invade dos o más órganos o estructuras extrahepáticas			
Ganglios linfáticos regionales (N)			
NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales			
N0: sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales			
N1: metástasis a uno a tres ganglios linfáticos regionales			
N2: metástasis a cuatro o más ganglios linfáticos regionales			
Metástasis a distancia (M)			
M0: sin metástasis a distancia			
M1: metástasis a distancia			
Estadificación (I-IV)			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
Estadio III A	T3	N0	M0
Estadio III B	T1-3	N1	M0
Estadio IV A	T4	N0-1	M0
Estadio IV B	Cualquier T	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd D.R., Brookland R.K., Washington M.K., et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. New York: Springer; 2017 <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176> (53)

el PET-TC, especialmente para evaluar la posibilidad de enfermedad a distancia ⁵⁴.

Ultrasonografía endoscópica. Una revisión sistemática encontró que la USE tiene una mayor sensibilidad (67-86 %) y especificidad (84-91 %) para el diagnóstico de pólipos malignos que la ecografía convencional ⁵⁵. Otros estudios no han encontrado buenos resultados cuando se trata de pólipos de 10 mm de diámetro o menores (80 % vs. 72 %), por lo que se considera un método diagnóstico útil en pólipos de más de 1 cm ⁵⁶. La evaluación del flujo Doppler en la USE se ha empleado para intentar mejorar la precisión diagnóstica. En un estudio de 115 pacientes sometidos a colecistectomía se encontró que la presencia de un fuerte flujo Doppler color en los pólipos, puede ayudar a predecir la presencia de neoplasia ⁵⁷.

Tratamiento

En CVB, la mayoría de los casos son avanzados al momento del diagnóstico. Se ha observado que el 25 % de los pacientes se someten a tratamientos potencialmente curativos como la cirugía y solo el 16 % sobreviven por más de cinco años, dependiendo del estadio tumoral. Como el CVB es poco común en muchos países, algunos estudios lo incluyen junto con las neoplasias malignas de las vías biliares (colangiocarcinoma), sin embargo, la evidencia actual muestra que los abordajes quirúrgicos, la resección sin márgenes y la super-

vivencia a largo plazo, difieren completamente entre estos tipos de tumor, por lo que se considera que el CVB se debe evaluar y tratar como una entidad separada ⁵².

Para los tumores in situ o aquellos que comprometen solo hasta la lámina propia (T1a) es claro que no se requieren estudios adicionales o reintervención quirúrgica y la sobrevida llega a ser del 95 % a cinco años. Aunque algunos autores consideran que los estudios adicionales y la reintervención se debe realizar desde el estadio T1b en adelante, debido a un compromiso linfático del 16 % y una sobrevida cercana al 70 %, otros concluyen que, la simple colecistectomía es suficiente como terapia definitiva para este estadio, ya que no se observa una marcada diferencia en la sobrevida al realizar una reintervención quirúrgica (segmentectomía hepática 4b y 5 más linfadenectomía hiliar) en estos pacientes ⁵⁸⁻⁶⁰. Este es un punto en discusión en la literatura actual ⁶¹.

El termino de resección radical fue usado por primera vez en 1954 y se refiere a la combinación de resección hepática y disección de ganglios linfáticos ⁶². Un Consenso de expertos y las guías de la “*National Comprehensive Cancer Network*” recomiendan la resección oncológica extendida (ampliada) en los pacientes con estadios T1b, T2 y T3 que no tengan enfermedad diseminada. Esta cirugía incluye la resección de la fosa de la vesícula biliar (figura 6), la disección de los ganglios linfáticos regionales y la resección del colédoco en

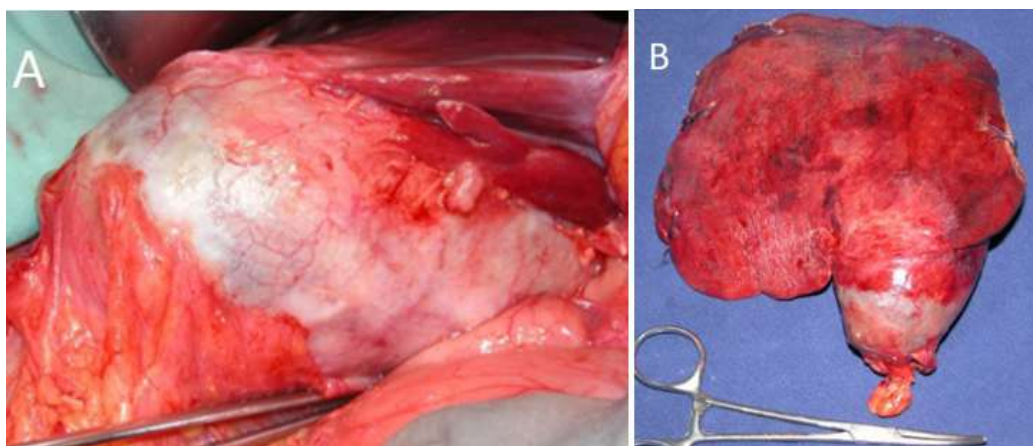


Figura 6. Carcinoma de vesícula biliar (A). Pieza quirúrgica incluyendo la vesícula y los segmentos 4b y 5 (B)

algunos pacientes seleccionados. Su objetivo es permitir la estadificación y, en el caso de reintervenciones (CIVB), tratar el cáncer residual, el cual se puede encontrar entre el 38,7-61 % de los pacientes sometidos a reintervención que, de no ser tratado, causa una disminución en la supervivencia semejante al de los estadios IV. En los pacientes que son llevados a reintervención sin hallazgos de cáncer residual, la tasa de supervivencia a cinco años es de hasta el 85 %⁶³.

Los pacientes con CIVB deben ser evaluados para la realización de una cirugía radical. En los últimos años, se ha propuesto la vía laparoscópica para realizar las reintervenciones, con la obtención de resultados adecuados. Los pacientes clasificados como T4 generalmente se consideran irresecables⁶⁴. En los pacientes con hallazgo de CIVB, la extensión de la cirugía, debe incluir una resección parcial de los segmentos 4b y 5, con un margen de al menos tres cm a cada lado del lecho vesicular y la linfadenectomía, con resección de los ganglios del hilio hepático y de la arteria hepática (Figura 7),^{65,66}. Existe controversia, respecto a una resección más amplia, muchos autores incluyen los ganglios retropancreáticos y un muestreo ganglionar inter aortocavo, si algún ganglio en esta zona es positivo, se considera M1. Se deben resecar al menos seis ganglios linfáticos, aunque algunos estudios mencionan solo cuatro⁶⁷.

La resección de la pared abdominal en los sitios de los puertos de la cirugía previa no se recomienda actualmente de forma rutinaria⁶⁸. Las experiencias a corto y mediano plazo, indican que los resultados pueden ser similares desde el punto de vista oncológico, con la resección laparoscópica o robótica, con un menor tiempo de hospitalización^{69,70,71}.

El tratamiento de pacientes con CVB en estadio avanzado sigue siendo controvertido. Se considera que la resección quirúrgica radical es el único tratamiento curativo posible, pero la misma se ve limitada, debido a la baja supervivencia, por esta razón, se ha explorado la aplicación y combinación de tratamientos, incluidos la radioterapia y la quimioterapia, con el fin de mejorar el pronóstico. Durante los últimos años, la cirugía radical en CVB ha progresado bastante, logrando una mejoría significativa de la tasa de supervivencia a largo plazo. En un grupo de 33 pacientes a quienes se les realizó cirugía radical extendida, se observó una tasa de supervivencia a 1 y 3 años del 46 % y del 23 % respectivamente, mientras que la tasa de supervivencia a un año en 20 pacientes a quienes no se le realizó resección fue sólo del 15 %⁷². Otro estudio informó un tiempo medio de supervivencia de 26 meses, en 15 pacientes sometidos a resección radical, mientras que el de los pacientes que no se sometieron a resección fue de solo 10 meses⁷³.

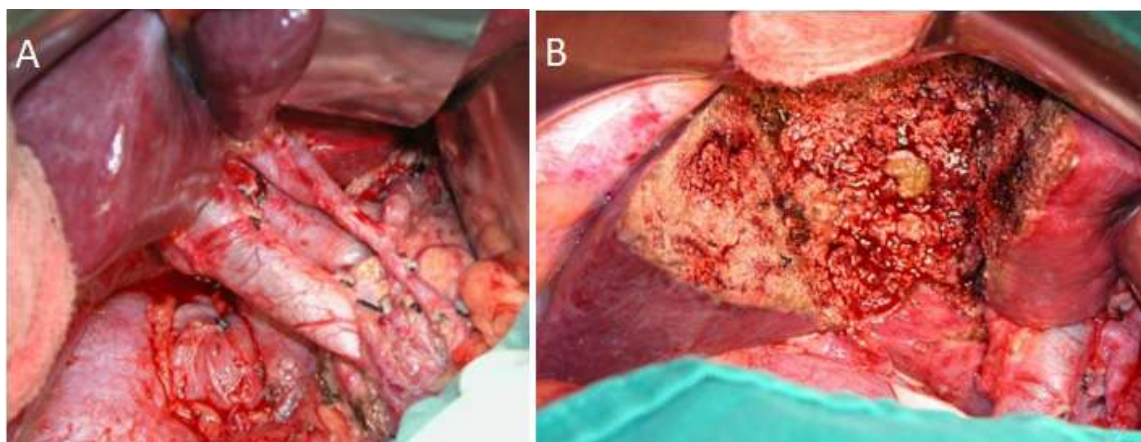


Figura 7. Rección radical por cáncer de vesícula biliar. Linfadenectomía hiliar (A) y rección hepática de los segmentos 4b y 5 (B).

En un estudio publicado en 2020, en el que se revisó la base de datos del programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos entre 2004 y 2015, se evaluaron cuatro tipos diferentes de tratamientos para pacientes con CVB avanzado: cirugía, quimioterapia, cirugía más quimioterapia y sin cirugía/sin quimioterapia. Sobre un total de 288 pacientes en estadio III y 4239 pacientes en estadio IV del AJCC, se encontró que el tipo de tratamiento fue un factor de riesgo independiente para los pacientes con CVB avanzado. En ambos estadios, el tratamiento con cirugía y quimioterapia mejoró la sobrevida general y la sobrevida específica, observando además una mayor disminución después de realizar el emparejamiento por puntaje de propensión (PSM, por sus siglas en inglés), esto, teniendo en cuenta que la cirugía y quimioterapia no se utilizó en todos los casos ⁷⁴. Sin embargo, es un estudio de base de datos, donde no hay información detallada sobre la extensión de la enfermedad y se requieren más estudios para aclarar las posibles indicaciones de cirugía en estadios avanzados. Resultados adecuados con el uso de quimioterapia han sido informados, aunque con bajo número de pacientes ⁷⁵.

Agentes terapéuticos dirigidos en el cáncer de vesícula biliar. El único tratamiento aprobado después de un ensayo clínico aleatorizado fase 3, es el esquema Gemcitabina-Cisplatino en casos de metástasis o localmente avanzados ⁷⁶. No hay evidencia suficiente para otros tratamientos médicos, pero hay estudios en curso buscando evaluar otras moléculas, así como el papel de la terapia neoadyuvante y adyuvante en CVB. Actualmente hay un ensayo clínico aleatorizado en curso (NCT04559139), que busca evaluar el papel de la neoadyuvancia en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de re-resección después de colecistectomía simple. Por otra parte, se ha identificado un subconjunto de pacientes con amplificación o mutación de HER2/neu (asociada también a neoplasias gástricas y de mama), en quienes se logra mejoría hasta en el 50 % de los casos, al darles tratamiento dirigido contra estas alteraciones ⁷⁷.

Otros estudios indican que los pacientes sometidos a resección oncológica ampliada deben recibir una terapia adyuvante adecuada, para lograr una mejor supervivencia. Datos retrospectivos del Centro Nacional de Cáncer de Estados Unidos han evidenciado que la colecistectomía ampliada, asociada a la terapia adyuvante, mejora la supervivencia media en más del 50 % en comparación con la realización de solo la cirugía. La terapia adyuvante empleada más comúnmente se basa en el uso de gemcitabina o una fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina) en combinación con un agente de platino (cisplatino u oxaliplatino), ⁷⁸⁻⁸⁰.

Se han presentado informes de análisis inmunológico, basados en la expresión de CD8 + TIL y PD-L1 considerándose como un factor predictor independiente de riesgo de CVB, por lo que se considera que, a futuro, la inmunoterapia puede jugar un importante papel en el tratamiento de estos pacientes ⁷⁵.

Supervivencia en el cáncer de vesícula biliar

El estadio tumoral es considerado el factor más importante para predecir la supervivencia del paciente. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes con CVB son diagnosticados en etapas tardías, e incluso pueden desarrollar metástasis aun después de cirugías radicales. La supervivencia a cinco años reportada por Estados Unidos en estadio I fue de 65-85 %, estadio II 50 %, estadio III 20-25 % y estadio IV 6-15 % ⁸¹.

Con excepción del carcinoma in situ o del estado T1a, la supervivencia del cáncer de vesícula biliar es muy pobre. Datos de la Base Nacional de Datos de Cáncer y del Colegio Americano de Cirujanos muestran que incluso los cánceres en etapa temprana tienen una supervivencia limitada a 5 años (pT2 52 %). En cuanto a los pacientes con cáncer avanzado, aquellos tratados con colecistectomía radical y con terapia adyuvante en casos seleccionados apropiadamente, son quienes logran la mejor supervivencia a largo plazo ^{80,82}.

Conclusiones

El CVB corresponde a la neoplasia más común del tracto biliar y a una de las patologías más frecuentes en nuestra región andina. A pesar del avance en los métodos diagnósticos, especialmente imagenológicos, su hallazgo continúa realizándose de forma incidental o más lamentable aún, en estadios avanzados de la enfermedad, lo que se relaciona con un alto índice de mortalidad.

Es de gran importancia realizar un seguimiento ecográfico de todos los pacientes con coledocitis, pólipos vesiculares y de aquellos pacientes que tengan alguno de los factores de riesgo referidos en esta revisión. Siempre se debe evaluar el resultado de patología de cada paciente, teniendo en cuenta que hay una posibilidad de alrededor del 1 % de encontrar un cáncer de vesícula de manera incidental.

Consideramos relevante la estandarización de los análisis de las muestras patológicas, especialmente en lo relacionado con el mapeo por parte de los patólogos, en busca de estadios tempranos de CVB, que justifiquen la reintervención o el tratamiento complementario necesario para cada paciente.

Cumplimiento de normas éticas

Consentimiento informado: según la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia, por ser en una revisión de la literatura, esta investigación se clasifica como estudio sin riesgo.

Conflictos de interés: los autores declaramos que no presentamos ningún conflicto de interés.

Financiación: no existió financiación para la elaboración de este estudio.

Contribución de los autores

Concepción y diseño del estudio: Robin Germán Prieto-Ortiz, Bernardo Alfonso Borráz-Segura, Jhon Edison Prieto-Ortiz, Óscar A. Guevara-Cruz.

Adquisición de datos: Robin Germán Prieto-Ortiz, Bernardo Alfonso Borráz-Segura, Jhon Edison Prieto-Ortiz, Óscar A. Guevara-Cruz.

Análisis e interpretación de datos: Robin Germán Prieto-Ortiz, Bernardo Alfonso Borráz-Segura, Jhon Edison Prieto-Ortiz, Óscar A. Guevara-Cruz.

Redacción del manuscrito: Robin Germán Prieto-Ortiz, Bernardo Alfonso Borráz-Segura, Jhon Edison Prieto-Ortiz, Óscar A. Guevara-Cruz.

Revisión crítica: Robin Germán Prieto-Ortiz, Bernardo Alfonso Borráz-Segura, Jhon Edison Prieto-Ortiz, Óscar A. Guevara-Cruz.

Referencias

1. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th edition. New York: Springer International Publishing; 2017.
2. Hickman L, Contreras C. Gallbladder Cancer: Diagnosis, surgical management, and adjuvant therapies. *Surg Clin North Am.* 2019;99:337-55.
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.12.008>
3. Shukla SK, Singh G, Shahi KS, Bhuvan, Pant P. Staging, Treatment, and future approaches of gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2018;49:9-15.
<https://doi.org/10.1007/s12029-017-0036-5>
4. Vilatobá M. Cáncer de vesícula y vías biliares. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75(Supl.1):199-201.
5. Sandrasegaran K, Menias CO. Imaging and screening of cancer of the gallbladder and bile ducts. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:1211-22.
<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.06.005>
6. Redondo K, Rivero S, Ruiz K, Díaz J, Lozano D, Luna L. Carcinoma adenoescamoso de la vesícula biliar, una rara variedad histológica. *Rev Colomb Cirugía.* 2015;31:246-52.
7. De Aretxabala X, Roa I, Mora J, Pincheira O, Burgos L, Silva J, y cols. Cáncer de la vesícula biliar: manejo de pacientes con invasión de la túnica muscular. *Rev Med Chile.* 2004;132:183-8
<https://doi.org/10.4067/S0034-98872004000200007>
8. International agency for research on cancer. Gallbladder cancer. World health organization. (08-11-2020) Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/12-Gallbladder-fact-sheet.pdf>
9. Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2018. (08-11-2020) Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
10. Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. *Chin Clin Oncol.* 2019;8:31.
<https://doi.org/10.21037/cco.2019.08.13>
11. Salazar M, Ituarte C, Abriata MG, Santoro F, Arroyo G. Gallbladder cancer in South America: epidemiology and prevention. *Chin Clin Oncol.* 2019;8:32.
<https://doi.org/10.21037/cco.2019.07.12>
12. Vargas J, Ramos J. Aspectos actuales de la epidemiología, patogenia y tratamiento del adenocarcinoma de vesícula biliar: revisión de la literatura. *Rev Medica Sanitas.* 2016;19:208-23.

13. Prieto RG. Cáncer de vesícula biliar en una cohorte de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. *Medicina*. 2018;40:399-407.
14. Jaramillo P, Hoyos SI. Carcinoma de vesícula biliar en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín. *Rev. Colomb. Cir.* 2009;24:250-7.
15. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Barsouk A. Epidemiology of gallbladder cancer. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5:93-102. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.85166>
16. Stinton L, Shaffer E. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut and liver*. 6;2:172-87. <https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.2.172>
17. Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer. *Surg Clin North Am*. 2014;94:343-60. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.01.009>
18. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA*. 1983;250:2323-6. <https://doi.org/10.1001/jama.1983.03340170049027>
19. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006;118:1591-1602. <https://doi.org/10.1002/ijc.21683>
20. Li ZM, Wu ZX, Han B, Mao YQ, Chen HL, Han SF. et al. The association between BMI and gallbladder cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:43669-79. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9664>
21. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375:794-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1606602>
22. Torre LA, Siegel RL, Islami F, Bray F, Jemal A. Worldwide burden of and trends in mortality from gallbladder and other biliary tract cancers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:427-37. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.017>
23. Vila M, Lladó L, Ramos E. Management and treatment of gallbladder polyps. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:487-91. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.12.003>
24. Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. *Can J Gastroenterol*. 2002;16:187-94. <https://doi.org/10.1155/2002/787598>
25. Kwon W, Jang JY, Lee SE, Hwang DW, Kim SW. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci*. 2009;24:481-487. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.3.481>
26. Bhatt NR, Gillis A, Smoothey CO, Awan FN, Ridgway PF. Evidence based management of polyps of the gall bladder: A systematic review of the risk factors of malignancy. *Surgeon*. 2016;14:278-86. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2015.12.001>
27. Baca JE, Magaña J. Vesícula biliar "en porcelana". *Acta méd. Grupo Ángeles*. 2018;16:255-7. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S1870-72032018000300255&lng=es.
28. Polk HC Jr. Carcinoma and the calcified gall bladder. *Gastroenterology*. 1966;50:582-5. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(66\)80037-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(66)80037-9)
29. Schnellendorfer T. Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy?. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:1161-1168. <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2170-0>
30. Ertel AE, Bentrem D, Abbott DE. Gall bladder cancer. *Cancer Treat Res*. 2016;168:101-20. https://doi.org/10.1007/978-3-319-34244-3_6
31. Khan ZS, Livingston EH, Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. *Arch Surg*. 2011;146:1143-7. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.257>
32. DesJardins H, Duy L, Scheirey C, Schnellendorfer T. Porcelain gallbladder: is observation a safe option in select populations? *J Am Coll Surg*. 2018;226:1064-9. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.11.026>
33. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. 2013;145:521-36. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.052>
34. Choi YS, Do JH, Seo SW, Lee SE, Oh HC, Min YJ, et al. Prevalence and risk factors of gallbladder polypoid lesions in a healthy population. *Yonsei Med J*. 2016;57:1370-5. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.6.1370>
35. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2008;48:598-605. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.019>
36. Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:745-50. <https://doi.org/10.1111/apt.12655>
37. Mehrotra B. Gallbladder cancer: Epidemiology, risk factors, clinical features, and diagnosis UpToDate; Nov18,2019. Fecha de consulta: Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/gallbladder-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-features-and-diagnosis>
38. Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Koizumi S, et al. Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer. *J Gastroenterol*. 2015;50:273-9. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-1015-2>
39. Muraki T, Pehlivanoglu B, Memis B, Reid MD, Uehara T, Basturk O, et al. Pancreatobiliary maljunction-associated gallbladder cancer is as common in the west, shows distinct clinicopathologic characteristics and offers an invaluable model for anatomy-induced re-

- flux-associated physio-chemical carcinogenesis. *Ann Surg.* 2020;269:268-35.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004482>
40. Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, Reeves G. et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;337:a386.
<https://doi.org/10.1136/bmj.a386>
 41. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar aA. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3978-98.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i22.3978>
 42. Wistuba II, Tang M, Maitra A, Alvarez H, Troncoso P, Pimentel F, Gazdar AF. Genome-wide allelotyping analysis reveals multiple sites of allelic loss in gallbladder carcinoma. *Cancer Res.* 2001;61:3795-3800.
 43. Wistuba II, Maitra A, Carrasco R, Tang M, Troncoso P, Minna JD, et al. High resolution chromosome 3p, 8p, 9q and 22q allelotyping analysis in the pathogenesis of gallbladder carcinoma. *Br J Cancer.* 2002;87:432-40.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600490>
 44. Goeppert, B., Roessler, S., Renner, M. Loeffler M, Singer S, Rausch M. et al. Low frequency of mismatch repair deficiency in gallbladder cancer. *Diagn Pathol.* 2019;14:36.
<https://doi.org/10.1186/s13000-019-0813-5>
 45. Goldin RD, Roa JC. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. *Histopathology.* 2009;55:218-29.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03192.x>
 46. Moy AP, Shahid M, Ferrone CR, Darrell R, Borger, Andrew Z. et al. Microsatellite instability in gallbladder carcinoma. *Virchows Arch.* 2015;466:393-402.
<https://doi.org/10.1007/s00428-015-1720-0>
 47. Letelier P, Brebi P, Tapia O, Roa JC. DNA promoter methylation as a diagnostic and therapeutic biomarker in gallbladder cancer. *Clin Epigenetics.* 2012;4:11.
<https://doi.org/10.1186/1868-7083-4-11>
 48. Roa JC, Anabal  n L, Roa I, Melo A, Araya JC, Tapia O. et al. Promoter methylation profile in gallbladder cancer. *J Gastroenterol.* 2006;41:269-275.
<https://doi.org/10.1007/s00535-005-1752-3>
 49. Ramachandran A, Srivastava DN, Madhusudhan KS. Gallbladder cancer revisited: the evolving role of a radiologist. *Br J Radiol.* 2021;94:2020-26.
<https://doi.org/10.1259/bjr.20200726>
 50. Renshaw AA, Gould EW. Submitting the entire gallbladder in cases of dysplasia is not justified. *Am J Clin Pathol.* 2012;138:374-6.
<https://doi.org/10.1309/AJCPB0ZTXXIF6MOF>
 51. Adsay V, Saka B, Basturk O, Roa JC. Criteria for pathologic sampling of gallbladder specimens. *Am J Clin Pathol.* 2013;140:278-80.
<https://doi.org/10.1309/AJCPUPGQIZ6DC6A>
 52. Aloia TA, J  rufe N, Javle M, Maithe S, Roa J, Adsay V, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015;17:681-90.
<https://doi.org/10.1111/hpb.12444>
 53. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd D.R., Brookland R.K., Washington M.K., et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition.* New York: Springer; 2017
<https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
 54. Riechelmann R, Coutinho AK, Weschenfelder RF, Andrade G, Fernandes G, Gifoni M, et al. Guideline for the management of bile duct cancers by the Brazilian gastrointestinal tumor group. *Arq Gastroenterol.* 2016;53:5-9.
<https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000100003>
 55. Babu BI, Dennison AR, Garcea G. Management and diagnosis of gallbladder polyps: a systematic review. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2015;400:455-62.
<https://doi.org/10.1007/s00423-015-1302-2>
 56. McCain RS, Diamond A, Jones C, Coleman H. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: A topical review. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2844-52.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2844>
 57. Kim SY, Cho JH, Kim EJ, Chung DH, Kim KK, Park YH, et al. The efficacy of real-time colour Doppler flow imaging on endoscopic ultrasonography for differential diagnosis between neoplastic and non-neoplastic gallbladder polyps. *Eur Radiol.* 2018;28:1994-2002.
<https://doi.org/10.1007/s00330-017-5175-3>
 58. You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg.* 2008;247:835-8.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181675842>
 59. De Aretxabala X, Roa I, Hepp J, Maluenda F, Mordojovich G, Leon J, et al. Early gallbladder cancer: is further treatment necessary. *J Surg Oncol.* 2009;100:589-93.
<https://doi.org/10.1002/jso.21389>
 60. Castillo J, Csendes A, Díaz JC, Saur   A, Guajardo M, Lembach H. Cáncer temprano de la vesícula biliar. Tratamiento y sobrevida a largo plazo. *Rev Chil Cir.* 2014;66:417-22.
<https://doi.org/10.4067/S0718-40262014000500004>
 61. Kim HS, Park JW, Kim H, Han Y, Kwon W, Kim SW, et al. Optimal surgical treatment in patients with T1b gallbladder cancer: An international multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:533-43.
<https://doi.org/10.1002/jhbp.593>
 62. Sternby-Eilard M, Lundgren L, Cahlin C, Strandell A, Svanberg T, Sandström P. Surgical treatment for gallbladder cancer - a systematic literature review. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:505-14.
<https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1284895>
 63. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. Versi  n 2.2021. (08-04-2021) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34030131/>

64. Vega EA, Sanhueza M, Viñuela E. Minimally invasive surgery for gallbladder cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2019;28:243-53.
<https://doi.org/10.1016/j.soc.2018.11.001>
65. Isambert M, Chiche L. Segmental hepatic resection (segments IVb-V) with lymph node dissection for gallbladder cancer. *J Visc Surg*. 2010;147:e31-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2010.02.005>
66. Kishi Y, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Shimada K. Extent of lymph node dissection in patients with gallbladder cancer. *Br J Surg*. 2018;105:1658-64.
<https://doi.org/10.1002/bjs.10913>
67. Tsilimigras DI, Hyer JM, Paredes AZ, Moris D, Beal EW, Merath K, et al. The optimal number of lymph nodes to evaluate among patients undergoing surgery for gallbladder cancer: Correlating the number of nodes removed with survival in 6531 patients. *J Surg Oncol*. 2019;119:1099-1107.
<https://doi.org/10.1002/jso.25450>
68. Fuks D, Regimbeau JM, Pessaux P, Bachellier P, Raventos A, Manton G, et al. Is port-site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *J Visc Surg*. 2013;150:277-84.
<https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2013.03.006>
69. Vega EA, De Aretxabala X, Qiao W, Newhook TE, Okuno M, Castillo F, et al. Comparison of oncological outcomes after open and laparoscopic re-resection of incidental gallbladder cancer. *Br J Surg*. 2020;107:289-300.
<https://doi.org/10.1002/bjs.11379>
70. Guevara OA, Facundo H, Cardona H, Pinilla R, Escobar B, Oliveros R. Re-resection in incidental gallbladder cancer: lymph nodes retrieved in open vs laparoscopic approach. *HPB*. 2018;20(Suppl 1):S71.
<https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.02.297>
71. Byun Y, Choi YJ, Kang JS, Han Y, Kim H, Kwon W, et al. Early outcomes of robotic extended cholecystectomy for the treatment of gallbladder cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020;27:324-30.
<https://doi.org/10.1002/jhbp.717>
72. Matsumoto Y, Fujii H, Aoyama H, Yamamoto M, Sugahara K, Suda K. Surgical treatment of primary carcinoma of the gallbladder based on the histologic analysis of 48 surgical specimens. *Am J Surg*. 1992;163:239-45.
[https://doi.org/10.1016/0002-9610\(92\)90109-5](https://doi.org/10.1016/0002-9610(92)90109-5)
73. Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, et al. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery*. 2007;14:358-65.
<https://doi.org/10.1007/s00534-006-1188-z>
74. Mao W, Deng F, Wang D, Gao L, Gao L, Shi X. Treatment of advanced gallbladder cancer: A SEER-based study. *Cancer Med*. 2020;9:141-50.
<https://doi.org/10.1002/cam4.2679>
75. Zhong H, Hao TT, Chen Y, Luo F. Unexpected gallbladder cancer during or after laparoscopic cholecystectomy: risk factors and experience of diagnosis and treatment of 22 cases. *Am Surg*. 2019;85:671-5.
<https://doi.org/10.1177/000313481908500633>
76. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1273-81.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>
77. Javle M, Churi C, Kang HC, Shroff R, Janku F, Surapaneni R, et al. HER2/neu-directed therapy for biliary tract cancer. *J Hematol Oncol*. 2015;8:58.
<https://doi.org/10.1186/s13045-015-0155-z>
78. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, Huitzil D, Jarnagin W, Fong Y, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol*. 2008;98:485-9.
<https://doi.org/10.1002/jso.21141>
79. Kasumova GG, Tabatabaie O, Najarian RM, Callery M, Chau S, Bullock A, et al. Surgical management of gallbladder cancer: simple versus extended cholecystectomy and the role of adjuvant therapy. *Ann Surg*. 2017;266:625-31.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002385>
80. Sachs TE, Akintorin O, Tseng J. How should gallbladder cancer be managed? *Adv Surg*. 2018;52:89-100.
<https://doi.org/10.1016/j.yasu.2018.04.003>
81. Hickman L, Contreras C. Gallbladder cancer: diagnosis, surgical management, and adjuvant therapies. *Surg Clin North Am*. 2019;99:337-55.
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.12.008>
82. Valle J. The Christie NHS Foundation Trust. Active symptom control alone or with mfolfox chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tract cancers (ABC06). NCT01926236. <https://clinicaltrials.gov>.