



Cáncer de vesícula: una neoplasia incidental

Gallbladder cancer: an incidental neoplasm



¹ Dr. Allan Ching Chacón

Área de Salud Limón, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-9496-4286>

² Dr. Donald Ruiz Xiao

Área de Salud Desamparados 3, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-8805-772X>

³ Dr. Boris Fernández Barrantes

Área de Salud Cartago, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0009-9740-6747>

Recibido
09/03/2023

Corregido
10/04/2023

Aceptado
20/05/2023

RESUMEN

El cáncer de vesícula biliar es el más frecuente de las vías biliares en todo el mundo, con una mayor predisposición por el sexo femenino. La incidencia varía según la localización geográfica, siendo la región de los Andes, encabezada por Bolivia y Chile, donde se han observado las tasas más altas. Usualmente, se diagnostica de forma incidental cuando se analiza la pieza quirúrgica en etapas tempranas, o por su clínica en estadios más avanzados. Síntomas como la ictericia, dolor en hipocondrio derecho y pérdida de peso podrían orientar hacia su diagnóstico. Los síntomas suelen ser inespecíficos y por su localización anatómica no causa sospecha clínica en etapas tempranas. Es una neoplasia con alta mortalidad por su diagnóstico tardío. Aproximadamente un 30% de los pacientes con lesiones confinadas en la pared de la vesícula biliar solo van a sobrevivir en un 10% durante 5 años. La etiología es multifactorial y va a depender de la predisposición del paciente y de factores de riesgo asociados. Factores de riesgo como la coledocistitis y los pólipos son los más estudiados, y los que se han vinculado con mayor frecuencia al cáncer de vesícula biliar; sin embargo, también se ha vinculado con la vesícula en porcelana, colangitis esclerosante primaria, infecciones crónicas del tracto gastrointestinal principalmente salmonella y el helicobacter, quistes biliares congénitos, unión anormal del conducto pancreatobiliar y aberraciones en genes reparadores de ADN específicos. Como muchos tipos de cáncer su estadificación sigue la clasificación TNM. El tratamiento va a depender de la estadificación. La intervención quirúrgica es el elemento fundamental principalmente en estadios tempranos ya sea I o II. El tratamiento complementario no ha resultado eficaz.

PALABRAS CLAVE: cáncer; vesícula biliar; factores de riesgo; pólipos; coledocistitis.



ABSTRACT

Gallbladder cancer is the most frequent cancer of the biliary tract worldwide with a greater predisposition for the female sex. The incidence varies according to geographic location, being the Andes region headed by Bolivia and Chile where the highest rates have been observed. It is usually diagnosed incidentally when the surgical specimen is analyzed in early stages or by its clinical manifestations in more advanced stages. Symptoms such as jaundice, pain in the right hypochondrium and weight loss may point to the diagnosis. Symptoms are usually non-specific and due to its anatomical location do not cause clinical suspicion in the early stages. It is a neoplasm with high mortality due to its late diagnosis. Approximately 30% of patients with lesions confined to the gallbladder wall will survive only 10% in 5 years. Etiology is multifactorial and will depend on the patient's predisposition and associated risk factors. Risk factors such as cholelithiasis and polyps are the most studied and most frequently linked to gallbladder cancer, however it has also been linked to porcelain gallbladder, primary sclerosing cholangitis, chronic infections of the gastrointestinal tract mainly salmonella and helicobacter, congenital biliary cysts, abnormal junction of the pancreaticobiliary duct and aberrations in specific DNA repair genes. Like many cancers its staging follows the TNM classification. Treatment will depend on staging. Surgical intervention is the fundamental element mainly in early stages either I or II. Adjuvant treatment has not proven to be effective.

KEYWORDS: cancer; gallbladder; risk factors; polyps; cholelithiasis.

¹ Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED17370](#). Correo: allanching0396@gmail.com

² Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED16618](#). Correo: dsruiz1996@gmail.com

³ Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED17385](#). Correo: borisfernandez@hotmail.es

INTRODUCCIÓN

La vesícula biliar es un órgano hueco que se ubica en el hipocondrio derecho, justo por debajo del hígado, adherida entre los segmentos IV y V, específicamente. Su función principal es el almacenamiento de bilis para su posterior utilización en los procesos digestivos (1).

El cáncer de vesícula biliar (*Gallbladder cancer*, GBC) es poco común y presenta alta mortalidad; sin embargo, es el cáncer más frecuente de las vías biliares (1,2). Aproximadamente 5000 casos por año se diagnostican en los Estados Unidos. La mayoría de estos son diagnosticados incidentalmente cuando se examina una pieza quirúrgica o cuando se estudia a un paciente por colelitiasis. Su alta mortalidad y su pobre pronóstico se deben a que,

usualmente, cuando se realiza el diagnóstico ya el GBC se encuentra en etapas avanzadas, esto se debe a su localización anatómica y por su clínica como la ictericia, dolor en hipocondrio derecho y pérdida de peso, que son inespecíficos (2). La gran mayoría son adenocarcinomas, hasta un 90% de los casos; el 10% restante se deben a carcinoma de células escamosas, de células pequeñas, de tipo neuroendocrino, melanoma y linfoma. Hasta el 60% se encuentran en el fondo de la vesícula, el 30% en el cuerpo y el 10% restante en el cuello (1).

El objetivo de esta revisión es realizar una recopilación de los artículos más recientes con respecto al GBC para analizar y sintetizar la epidemiología, la etiología junto con los factores de riesgo más importantes, las manifestaciones clínicas, resaltar el

diagnóstico que usualmente suele ser incidental y la mortalidad que esto implica al estar en estadios avanzados, así como el tratamiento y las diferentes opciones terapéuticas según cada estadio de la enfermedad.

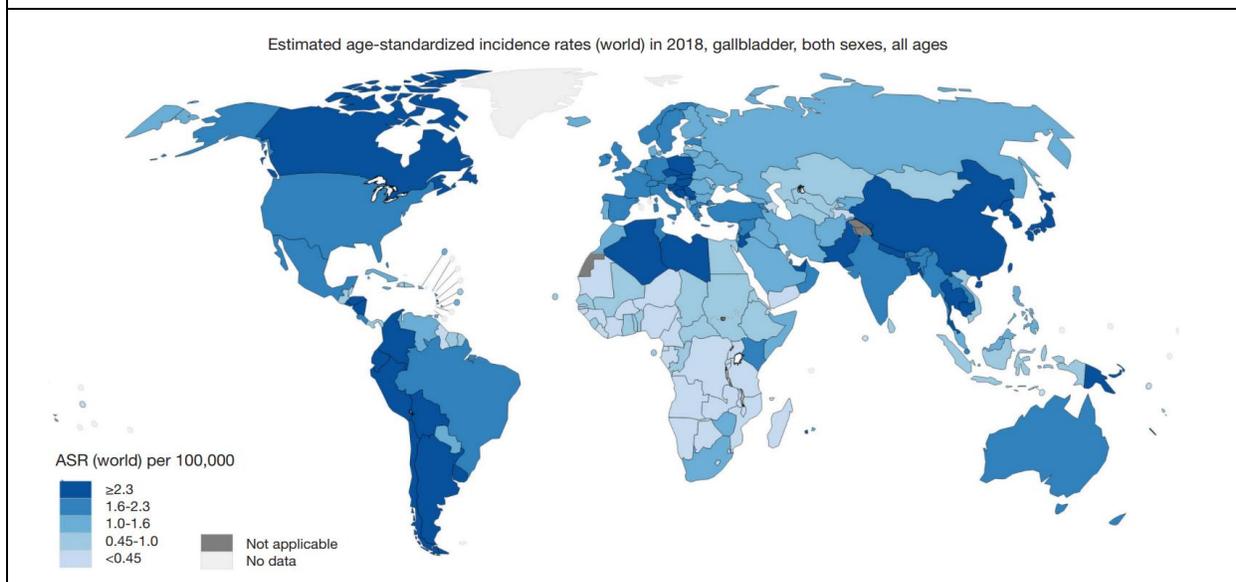
MÉTODO

Se realizó una amplia búsqueda de artículos médicos en bases de datos como PubMed, Medline, UpToDate, SciELO y Google Scholar. Como criterios de inclusión se utilizaron únicamente artículos desde el 2018 hasta el 2022. Se utilizaron criterios de búsqueda como "Gallbladder cancer", "Gallbladder cancer risk factors", "Gallbladder cancer treatment", "Gallbladder cancer diagnosis" y "Gallbladder cancer epidemiology", en idiomas inglés y español. Se incluyeron revisiones bibliográficas, metaanálisis y resultados de análisis sistémicos. En total, se seleccionaron 17 referencias bibliográficas que cumplieron con los criterios anteriores.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de GBC varía según la localización geográfica (figura 1). El GBC ocupa el lugar número 25 de todos los cánceres diagnosticados en el 2020, con un total de 115 949 casos nuevos (3). Las tasas estandarizadas por edad (*age-standardized rates*, ASR) aseguran que las variaciones en la medida de resultado entre áreas geográficas o de un año a otro no se deben a diferencias en la distribución de edad de las poblaciones que se comparan. La incidencia expresada por ASR es de 2.3 por 100 000 personas alrededor del mundo (4). Las tasas más altas se encuentran en las regiones de los Andes. La mayor incidencia expresada por ASR se encuentra en Bolivia (14.0 a 10.6) y Chile (9.3 a 5.4), donde es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres; y la incidencia más baja está en Guinea (0.03) (4,5). La mortalidad expresada por ASR en el 2018 fue de 1.7 por 100 000 personas (figura 2). Las tasas más altas por ASR se observaron en el este de Asia (2.4), Melanesia (2.3) y Sudamérica

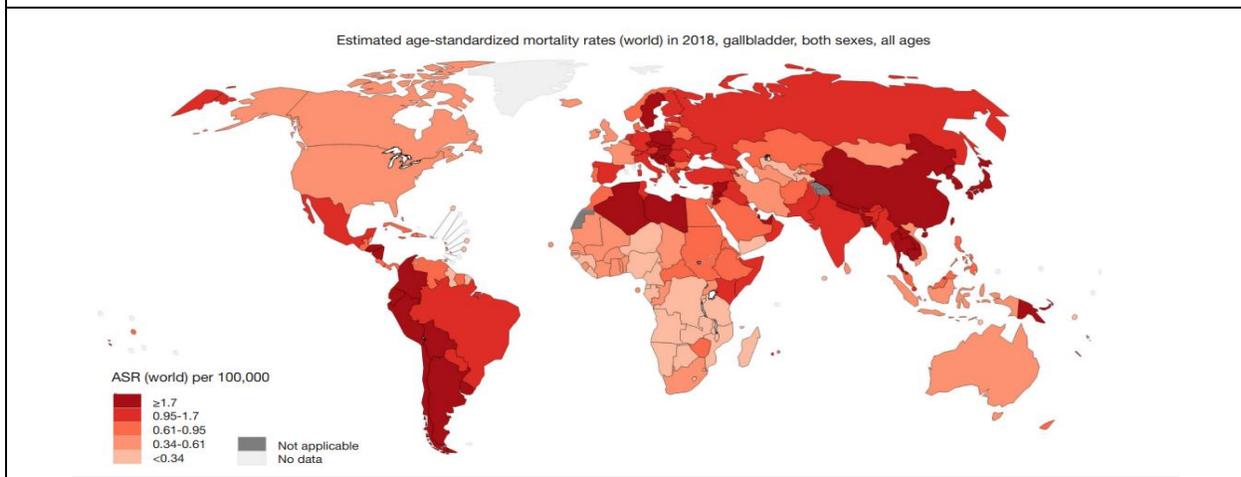
Figura 1. Incidencia de GBC en ambos sexos y edades para el 2018



Abreviatura. ASR, tasa estandarizada por edad.

Fuente. GLOBOCAN, 2018 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/12-Gallbladder-fact-sheet.pdf>).

Figura 2. Mortalidad de GBC en ambos sexos y las edades para el 2018



Abreviatura. ASR, tasa estandarizada por edad.

Fuente. GLOBOCAN, 2018 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/12-Gallbladder-fact-sheet.pdf>).

(2.0) (4). Las ASR de incidencia y mortalidad son mayores en mujeres (2.4 a 1.8/100000 por año) en comparación con hombres (2.2 a 1.6 /100 000 por año), respectivamente, en todo el mundo (5).

El GBC es una enfermedad con alta mortalidad y pobre pronóstico al momento del diagnóstico. Aproximadamente, un 30% de los pacientes con lesiones confinadas en la pared de la vesícula biliar solo van a sobrevivir en un 10% durante 5 años, en estadios más avanzados se observa esta misma tasa, pero en un periodo de solamente un año (5).

El GBC ha sido asociado por un amplio espectro de factores de riesgo, como lo es la colelitiasis, principalmente. El estudio epidemiológico ha orientado a su posible etiología multifactorial; asimismo, podría ayudar a encontrar y mejorar métodos de prevención y manejo (6).

FACTORES DE RIESGO

Se ha vinculado un amplio espectro de factores de riesgo que aumentan la incidencia de GBC, estos pueden ser tanto

exposición ambiental como en el estilo de vida. Cualquier factor que cause inflamación crónica e irritación sobre la vesícula biliar y los conductos biliares va a aumentar la predisposición hacia el GBC (6).

La colecistitis es la presencia de litos dentro de la vesícula biliar, los litos son formados principalmente por la sobresaturación de colesterol dentro de la bilis y la hipomotilidad del mismo órgano. La principal complicación de esta entidad es la colecistitis que es la inflamación de las paredes de la vesícula biliar causada por la obstrucción de los litos en el cuello y el conducto cístico (7). Aunque no se comprenda totalmente el mecanismo por el cual se produce el GBC, se cree que es por la inflamación crónica y el daño de la mucosa, así como la predisposición del sujeto (6). En múltiples estudios se ha observado la fuerte relación que existe entre la colelitiasis y la incidencia de GBC (8). En pacientes con diagnóstico de GBC, entre un 90% a un 70% se ha encontrado historia de colelitiasis. No todos los pacientes que desarrollan colelitiasis van a desarrollar GBC, su incidencia ronda entre los 0.5% y

3%, el riesgo aumenta con el tamaño de los litos (más de 3 cm) (2).

El pólipo vesicular es una lesión que se produce en la mucosa vesicular. Su prevalencia ronda entre los 1,3-9,5%. El diagnóstico suele ser incidental por medio de ecografía abdominal. Existen diferentes tipos de pólipos, siendo los pseudotumorales (pólipo de colesterol, adenomioma, pólipo inflamatorio) los más frecuentes, y los tumorales. Si bien no se conoce con claridad el mecanismo de malignidad, algunos estudios apoyan la evolución de adenoma a carcinoma (9).

La vesícula en porcelana es la infiltración de las paredes por calcio, usualmente por colelitiasis crónica. Se ha observado relación de 2% entre el hallazgo de vesícula en porcelana y GBC (10).

La colangitis esclerosante primaria es una afección autoinmune en la cual los anticuerpos del huésped atacan los conductos biliares, causando destrucción e inflamación. Es una enfermedad relativamente rara con una incidencia de 6 a 16 por 100 000 personas. Se ha observado un aumento de la carcinogénesis de la vesícula biliar; de igual manera, esta enfermedad aumenta el riesgo de colelitiasis, que es otro factor independiente para GBC (11).

Infecciones crónicas del tracto gastrointestinal como la *salmonella* y el *helicobacter* se han asociado a un riesgo aumentado de carcinogénesis. Hasta un 75% de pacientes con diagnóstico de GBC presentan un test positivo por *H. Pylori* en bilis. La *salmonella Typhi* se ha relacionado con un aumento en el riesgo (11).

Los quistes biliares congénitos son dilataciones quísticas dentro de la vía biliar (2). Son más prevalentes en mujeres asiáticas. Los estudios han sugerido una incidencia de 2.5 a 28% de cáncer de las

vías biliares, siendo el GBC el más frecuente (11).

La unión anormal del conducto pancreatobiliar es una rara variante anatómica en la cual el conducto pancreático drena en el conducto biliar común (2). Esta malformación ocasiona que exista reflujo del líquido pancreático en la vía biliar, aumentando el riesgo de malignidad del tracto biliar. Se ha observado con mucha más frecuencia en pacientes asiáticos y usualmente tiende a causar GBC a edades más tempranas que otras causas (12).

El GBC, como otros tipos de neoplasias, presenta alteraciones genéticas. Las aberraciones en los genes reparadores de ADN causan estimulación de la carcinogénesis. En estudios recientes se ha observado alteración en los genes TP53 (*tumor protein 53*), CDKN2A (*cyclin-dependent kinase inhibitors 2A*), CDKN2B (*cyclin-dependent kinase inhibitors 2B*), ARID1A (*AT-rich interactive domain containing protein 1A ARID1A*), SMAD4, ERBB2, KRAS, PIK3CA (*phosphatidylinositol 3-kinase CA*), MDM2 (*mouse double minute 2 homolog*), CCNE1 (*cyclin E1*), STK11, ARID2, ERBB3, FRS2 (*fibroblast growth factor receptor substrate 2*), MYC, ATM (*ataxia-telangiectasia mutated*), APC y PTEN (*phosphatase and tensin homolog*). De todos los GBC estudiados, se encontró hasta un 69.4% de aberraciones en los genes reparadores de ADN (13).

CLÍNICA

Los pacientes con cáncer vesicular temprano suelen ser asintomáticos o tienen síntomas inespecíficos que imitan tanto a una colelitiasis como a una colecistitis (4). También asemejan en su sintomatología a cánceres del tracto biliar, ya que presentan pérdida de peso, así como ictericia, la cual

se asocia con una enfermedad más avanzada (14). Entre los pacientes sintomáticos, el síntoma más común es el dolor en hipocondrio derecho, el cual irradia a espalda, seguido de anorexia, náuseas o vómitos. Los síntomas del cáncer vesical avanzado a menudo difieren del cólico biliar habitual y son más sugestivos de una enfermedad maligna (por ejemplo: malestar general o pérdida de peso). Los pacientes que se presentan con un complejo de síntomas sugestivos de colecistitis aguda con mayor frecuencia tienen una etapa más temprana de la enfermedad y un mejor resultado a largo plazo que aquellos que presentan lo contrario (4). Sin embargo, se vuelve difícil diferenciar en estadios tempranos con patología benigna (7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del GBC es tardío. La detección temprana de esta patología es difícil, ya que sus síntomas son poco específicos (16). Su diagnóstico suele ser incidental al realizar una prueba de imagen por otro motivo, hallándose hasta en el 7% de todas las ecografías abdominales. La ecografía abdominal constituye el patrón oro para su diagnóstico y seguimiento (11).

Se debe sospechar de dicha patología en hallazgos tales como calcificación conocida como vesícula en porcelana (figura 3), una masa que sobresale, pérdida de la interfaz entre la vesícula biliar y el hígado, infiltración hepática directa, pólipos de la vesícula biliar ≥ 10 mm o una pared de la vesícula biliar engrosada que no se explica por colecistitis (2).

Para los pacientes que presentan una lesión de la vesícula biliar detectada por ecografía que pueden representar GBC, y para aquellos a los que se les diagnosticó de forma incidental después de una colecistectomía simple, se recomiendan

imágenes transversales con tomografía axial computarizada (abdomen y pelvis) o resonancia magnética (2).

La tomografía axial computarizada es el método más sensible y rentable para estudiar los casos en los que se sospecha GBC, mediante la cual es posible detectar una masa que ocupaba la luz de la vesícula biliar, una masa polipoidea y un engrosamiento difuso de la pared vesicular. Esto permite valorar la profundidad de la infiltración del parénquima hepático en los cánceres avanzados, y la presencia de lesiones metastásicas intrahepáticas, como se puede demostrar en la figura 4.

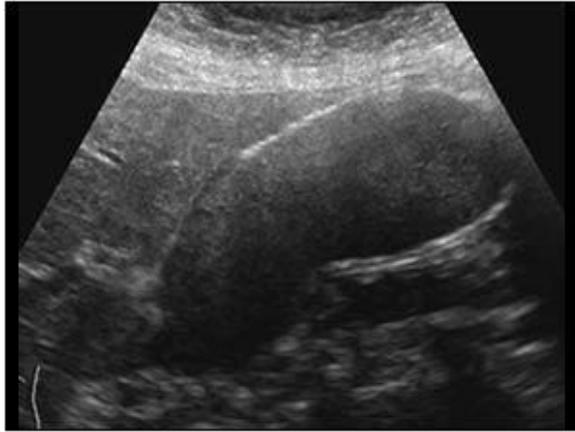
La estratificación actual del GBC se rige principalmente según el sistema TNM (*tumour-node-metastasis*), ver tabla 1 y 2(16).

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección para GBC resecable es la cirugía (14). No todos los pacientes se pueden tratar por cirugía, esto depende de si a la hora del diagnóstico se encuentra en estadios tempranos, o bien, sin metástasis a otros órganos vecinos. Los criterios para GBC no resecable son metástasis hepáticas, peritoneales o a distancia, afección extensa del tronco principal de vena porta o arteria hepática y afección bilateral de ambas ramas portales o arteriales (16).

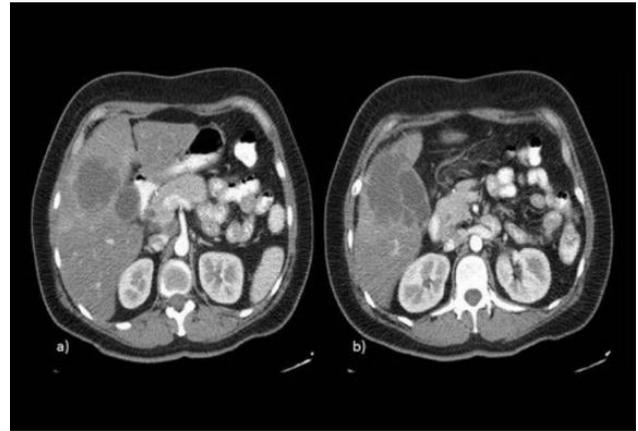
En la valoración de un paciente con GBC, es imperativo realizar una laparoscopia de estadiaje previo a laparotomía, en donde se busca tomar biopsia por aguja gruesa de nódulos sospechosos, esto antes de proceder a resección radical de la vesícula biliar. El GBC tiende a esparcirse en etapas tempranas a nódulos del conducto cístico y del colédoco.

Figura 3. Ultrasonido de vesícula biliar en porcelana, corte longitudinal



Fuente. Ultrasound cases.info Enhancing your diagnostics, por Dr. Taco Geertsma Radiologist, Gelderse Vallei Hospital, Porcelain gallbladder longitudinal. Porcelain gallbladder with thin calcifications in the gallbladder wall. <https://www.ultrasoundcases.info/porcelain-gallbladder-4005/>

Figura 4. Tomografía axial computarizada de cáncer de vesícula biliar



Comentario. Masa hipodensa heterogénea, con relace periférico, que infiltra y engloba la vesícula biliar, e infiltra parénquima a hepático adyacente.
Fuente. Sociedad Española de Radiología. Guantes Del Vigo MB, Larrazábal Echevarría E, Hernaiz Argudo L, Insausti Jaca N, Aperribay Ulacia M. Carcinoma de vesícula biliar: revisión radiológica y epidemiológica. Seram. 2018. <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/873>

Tabla 1. Criterios para estadificación TNM del cáncer de vesícula biliar

Tumor primario (T)

TX: Tumor primario no puede ser evaluado.
T0: sin evidencia de tumor primario.
Tis: Carcinoma in situ.
T1: Tumor invade la lámina propia o la capa muscular.
T1a: Tumor invade la lámina propia.
T1b: Tumor invade la capa muscular.
T2: Tumor invade tejido conectivo perimuscular sin extensión más allá de la serosa o dentro del hígado.
T3: Tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o directamente invade el hígado u otro órgano adyacente o estructura como el estómago, duodeno, colon, páncreas, omento o conductos biliares extrahepáticos.
T4: Tumor invade la vena porta o la arteria hepática o invade dos o más órganos extrahepáticos o estructuras linfáticas regionales.

Nódulos linfáticos (N)

Nx: Linfonodos no pueden ser evaluados.
N0: Sin metástasis en nódulos linfáticos regionales.
N1: Metástasis en nódulos linfáticos regionales.
N2: Metástasis en nódulos linfáticos periaorticos, pericavos, de arteria mesentérica superior y/o del tronco celiaco.

Metástasis a distancia (M)

M0: Sin metástasis a distancia.
M1: Con metástasis a distancia.

Tabla 1. Criterios para estadificación TNM del cáncer de vesícula biliar
Grado histológico
GX: Grado no puede ser evaluado. G1: Bien diferenciado. G2: Moderadamente diferenciado. G3: Pobremente diferenciado. G4: Indiferenciado.
Fuente. Elaborado con base en Salcedo MIH, Barba KEA, González AMC, Sandoval ARF. Diagnóstico y tratamiento de cáncer de vesícula biliar.

Tabla 2. Estadios del cáncer de vesícula biliar			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N0	M0
IVA	T4	N0 N1	M0
IVB	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1
Fuente. Elaborado con base en Salcedo MIH, Barba KEA, González AMC, Sandoval ARF. Diagnóstico y tratamiento de cáncer de vesícula biliar.			

Implantes más allá del ligamento hepatoduodenal generalmente representan metástasis y, por lo tanto, no se recomienda resección radical (14).

La colecistectomía simple se realiza en un paciente cuyo diagnóstico de GBC es incidental en la posterior valoración patológica de la pieza removida, ya sea por otra patología previa como colecistitis o colelitiasis (16).

En estadios iniciales como t1a se puede realizar con colecistectomía simple, con buenos resultados en supervivencia a 5 años (17). En estadios t1b y t2 se recomienda colecistectomía radical con resección en bloque junto parénquima hepático adyacente segmentos IVb y V. No se ha demostrado beneficio en realizar una segmentectomía hepática de otros lóbulos o

hemihepatectomía sobre la resección en bloque de tejido hepático adyacente a la vesícula biliar, además de la morbilidad que conlleva dicha resección hepática mayor (14).

En tumores estadios tardíos como t3 o t4 no se ha llegado a una conclusión; sin embargo, se reportan extracciones en bloque, en donde se remueve parte de tejido del tracto gastrointestinal en caso de compromiso del mismo. Este tipo de cirugías conllevan alta morbimortalidad para el paciente sin beneficio o supervivencia bien establecida (14).

El compromiso en nódulos linfáticos para t1a es menor a 5%, para t1b llega a 10-15%, y más alto en estadios más tardíos (17). La linfadenectomía es realizada siempre estadios t1b o mayores. Dicho

procedimiento aporta beneficios en supervivencia para el paciente, además de aportar valor para estadiaje junto a valoración patológica de las piezas. Esta linfadenectomía portal incluye la porta hepática, ligamento gastrohepático y espacio retroduodenal. La linfadenopatía celiaca o paraaórtica se relaciona con metástasis (14).

La quimioterapia adyuvante en GBC resecado ha demostrado beneficios de sobrevida cuando se utilizan Gemcitabina más cisplatino, en pacientes estadio 3 o n1 de hasta un aumento de 3 a 4 meses en los primeros 5 años post cirugía. Referente a quimio radioterapia en pacientes t2 a t4 con ca resecable demostró un aumento en sobrevida de hasta 16 meses post operatorio si se utiliza radioterapia más quimioterapia adyuvante (14).

Escenario similar ocurre en patología no resecable al utilizar quimioterapia, Gemcitabina más cisplatino responden en el 80% pacientes (14). Además, pacientes con patología no resecable que se tratan con quimioterapia neoadyuvante pueden ser valorados y realizar un reestadiaje para lograr una resección quirúrgica con objetivo curativo (17).

Quimioterapia con Gemcitabina más cisplatino funciona tanto como terapia adyuvante y a la vez terapia primaria en GBC no resecable. Se ha demostrado que mejora en control loco regional y en tasas de supervivencia en pacientes tratados con quimio radiación adyuvante (15).

Posterior a alta dosis de radiación, existen cambios en órganos vecinos, principalmente hígado y estómago. Existen tres frases identificables en tejido hepático: primero, la fase aguda, que ocurre en los primeros tres meses post terapia, en donde hay infiltraciones grasas y congestión sinusoidal; seguido está la fase subaguda, entre 3 a 6

meses, la cual se caracteriza por venoclusión sub lobular; y como última la fase crónica, 6 meses en adelante, con fibrosis del tejido hepático, por lo tanto, pérdida de su volumen (15).

CONCLUSIONES

El GBC es una patología poco frecuente, además de poseer características agresivas y de mala prognosis. Por su parte, los factores riesgo están relacionados con sintomatologías y enfermedades más comunes e identificables en la población.

Un porcentaje no despreciable de pacientes con el GBC se diagnostican a la examinación de la muestra una vez realizada la colecistectomía simple por causa ajena al cáncer. El tratamiento estándar es la cirugía radical, con el fin de remover por completo (r0) la lesión. Es imperativa una adecuada exploración en cuanto a linfadenopatías vecinas, para poder realizar un estadiaje y una adecuada resolución, en caso de no ser resecable.

Debido a la agresividad que avanza, muchos pacientes al diagnóstico se presentan en estadios tardíos, por lo que se debe valorar quimioterapia neoadyuvante y posteriormente una nueva examinación por cirugía, para ver si se puede reseca dicha lesión. En otros casos cuidados paliativos es la alternativa en la que la enfermedad es avanzada y la cirugía no es curativa

La quimioterapia adyuvante en los últimos años ha tenido un rol importante y en incremento, y en futuros años podría adquirir un mayor protagonismo en el manejo de estos pacientes.

Es necesario el entendimiento sobre los factores de riesgo para poder dar una asistencia en salud desde el punto de vista preventivo, para un mejor manejo y tratamiento del paciente.

REFERENCIAS

1. Prieto-Ortiz RG, Borráez-Segura BA, Prieto-Ortiz JE, Guevara-Cruz ÓA. Cáncer de vesícula biliar, una visión actual. *Revista Colombiana de Cirugía* [Internet]. 04 febrero 2022 [citado el 03 de marzo, 2023];37(2):280–97. Disponible en: <https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/891>
2. Bhoomi Mehrotra. Gallbladder cancer: Epidemiology, risk factors, clinical features, and diagnosis. *UpToDate* [Internet]. 2022 [citado 03 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/gallbladder-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-features-and-diagnosis>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 04 febrero 2021 [citado 03 marzo 2023];71(3):209–49. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
4. Huang J, Patel HK, Boakye D, Chandrasekar VT, Koulaouzidis A, Lucero-Prisno III DE, et al. Worldwide distribution, associated factors, and trends of gallbladder cancer: A global country-level analysis. *Cancer Letters* [Internet]. Noviembre 2021 [citado marzo 03 2023];521:238–51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030438352100447X>
5. Salazar M, Ituarte C, Abriata MG, Santoro F, Arroyo G. Gallbladder cancer in South America: epidemiology and prevention. *Chinese Clinical Oncology* [Internet]. Agosto 2019 [citado 03 marzo 2023];8(4):32–2. Disponible en: <https://cco.amegroups.com/article/view/28049/25065>
6. Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. *Chinese Clinical Oncology* [Internet]. Agosto 2019 [citado 03 marzo 2023];8(4):31–1. Disponible en: <https://cco.amegroups.com/article/view/28517/25064>
7. Doherty G, Manktelow M, Skelly B, Gillespie P, Bjourson AJ, Watterson S. The Need for Standardizing Diagnosis, Treatment and Clinical Care of Cholecystitis and Biliary Colic in Gallbladder Disease. *Medicina* [Internet]. 05 marzo 2022 [citado 03 marzo 2023];58(3):388. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/3/388>
8. Mhatre S, Richmond RC, Chatterjee N, Rajaraman P, Wang Z, Zhang H, et al. The Role of Gallstones in Gallbladder Cancer in India: A Mendelian Randomization Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* [Internet]. 01 febrero 2021 [citado 03 marzo 2023];30(2):396–403. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cebpa/article/30/2/396/72395/The-Role-of-Gallstones-in-Gallbladder-Cancer-in>
9. Vila M, Lladó L, Ramos E. Diagnóstico y tratamiento de los pólipos en la vesícula biliar. *Medicina Clínica* [Internet]. Junio 2018 [citado 03 marzo 2023];150(12):487–91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775317309624>
10. DesJardins H, Duy L, Scheirey C, Schnelldorfer T. Porcelain Gallbladder: Is Observation a Safe Option in Select Populations? *Journal of the American College of Surgeons* [Internet]. 01 junio 2018 [citado 03 marzo 2023];226(6):1064–9. Disponible en: https://journals.lww.com/journalacs/Abstract/2018/06000/Porcelain_Gallbladder_Is_Observation_a_Safe.27.aspx
11. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, Barsouk A. Epidemiology of gallbladder cancer. *Clinical and Experimental Hepatology* [Internet]. 2019 [citado marzo 03 2023];5(2):93–102. Disponible en: <https://www.termedia.pl/Epidemiology-of-gallbladder-cancer,80,36699,0,1.html>
12. 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 Reflux-associated Physio-chemical Carcinogenesis. *Annals of Surgery* [Internet]. 12 noviembre 2020 [citado 03 marzo 2023];276(1):e32–9. Disponible en: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/2022/07000/Pancreatobiliary_Maljunction_associated.35.aspx
13. Abdel-Wahab R, Yap TA, Madison R, Pant S, Cooke M, Wang K, et al. Genomic profiling reveals high frequency of DNA repair genetic aberrations in gallbladder cancer. *Scientific Reports* [Internet]. 16 diciembre 2020 [citado 03 marzo 2023];10(1). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77939-6>
14. Hickman L, Contreras C. Gallbladder Cancer. *Surgical Clinics of North America* [Internet]. Abril 2019 [citado 03 marzo 2023];99(2):337–55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039610918301786?via%3Dihub>
15. Ramachandran A, Srivastava DN, Madhusudhan KS. Gallbladder cancer revisited: the evolving role of a radiologist. *The British Journal of Radiology* [Internet]. 01 enero 2021 [citado 03 marzo 2023];94(1117):20200726. Disponible en: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20200726>
16. Salcedo MIH, Barba KEA, González AMC, Sandoval ARF. Diagnóstico y tratamiento de cáncer de vesícula biliar. *RECIMUNDO* [Internet]. 15 de marzo 2020 [citado el 03 de marzo, 2023];4(1(Esp)):236–49. Disponible a partir de: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/797>
17. Sturm N, Schuhbauer JS, Hüttner F, Perkhofer L, Ettrich TJ. Gallbladder Cancer: Current Multimodality Treatment Concepts and Future Directions. *Cancers* [Internet]. 14 noviembre 2022 [citado 03 marzo 2023];14(22):5580. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/22/5580>