

Revisión de tema

ASPECTOS ACTUALES DE LA EPIDEMIOLOGÍA, PATOGENIA Y TRATAMIENTO DEL ADENOCARCINOMA DE VESÍCULA BILIAR: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Jorge Isaac Vargas Rodríguez¹, Juan Guillermo Ramos Castillo²

1. Cirujano General, Clínica Universitaria Colombia

2. Residente postgrado de cirugía general, Fundación Universitaria Sanitas

RESUMEN

El adenocarcinoma de vesícula biliar es una patología poco frecuente, se presenta entre 0,5 y 3% de todas las colecistectomías, y es la principal neoplasia maligna de la vía biliar. Es mayor su presentación en mujeres, durante la sexta década de la vida, en pacientes con colelitiasis y en raza indígena. El diagnóstico prequirúrgico es raro, ya que la clínica es inespecífica, y la capacidad discriminadora en los estudios imagenológicos de patologías de la vía biliar es pobre, en especial en estadios tempranos. En las últimas dos décadas la mortalidad ha disminuido debido a un abordaje quirúrgico temprano así como el advenimiento de terapias neoadyuvantes, sin embargo es una neoplasia muy agresiva y la mortalidad es alta en estadios avanzados. En los pacientes con carcinoma in situ y estadios T1a el manejo con colecistectomía simple es el abordaje indicado, con una sobrevida a 5 años mayor al 95%. En los pacientes estadios T1b o mayores, existen controversias en cuanto al tipo de abordaje y en los beneficios de la terapia adyuvante con radio o quimioterapia, aunque se ha visto una mejor respuesta en los pacientes con compromiso ganglionar. Este artículo revisa los conocimientos actuales acerca de la epidemiología, etiopatogenia, factores de riesgo y tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de vesícula.

Palabras clave: Vesícula biliar, adenocarcinoma, epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico, terapéutica.

Recibido: 22 de noviembre de 2016

Aceptado: 30 de noviembre de 2016

Correspondencia: juan.surg@gmail.com

CURRENT ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT IN GALLBLADDER ADENOCARCINOMA: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Gallbladder adenocarcinoma is a rare disease, presented in 0.5 to 3% of all cholecystectomies, and is the leading malignant neoplasm of the biliary tract. It occurs more frequently in women, in the sixth decade of life, in patients with previous cholestasis and indigenous race. The diagnosis before surgery is rare, given the unspecified symptoms presenting, and also the poor capacities of the imaging diagnosis in the biliary diseases, especially when it presents in an early stage. In the last two decades the mortality has decreased due to an early surgical approach, as well as the advances in neoadjuvance therapies, however it is an aggressive disease and the mortality rate is high in advanced stages. In patients with in situ carcinoma and stage T1a the treatment is laparoscopic cholecystectomy with a 5 year survival greater than 95%. In patients with stage T1B or greater, there are controversies regarding the type of approach and benefits of adjuvance therapy with radio or chemotherapy, although there has been a better response in patients with lymph node involvement. This article reviews the current knowledge of the epidemiology, pathophysiology, risk factors and treatment of patients with gallbladder adenocarcinoma.

Keywords: Gallbladder Neoplasms, adenocarcinoma, epidemiology, risk factors, diagnosis, therapeutics.

INTRODUCCIÓN

A pesar de su estructura histológica simple, la vesícula biliar da lugar a una amplia variedad de neoplasias, siendo el adenocarcinoma, el tipo más frecuente de cáncer (1, 2). Es una neoplasia que permanece asintomática en estadios tempranos, y la mayoría de los diagnósticos se hace como hallazgo incidental en el estudio histopatológico de una pieza quirúrgica (3, 4). Se presenta principalmente en mujeres y es más común después de la sexta década de la vida, sin embargo series de casos han descrito presentaciones en edades cada vez más temprana. También se ha visto una mayor presentación en pacientes con colelitiasis, así como en pacientes de ascendencia indígena.

El adenocarcinoma presenta un alto grado de agresividad, con un pronóstico sombrío; en la década de 1950 la supervivencia a 5 años para este cáncer se encontraba entre 5% y 20%, con una mortalidad al año del 88% (5, 6). Actualmente la supervivencia a cinco años de los pacientes con diagnósticos en estadios iniciales (carcinoma in situ o con solo compromiso de la lámina propia) es del 95%, mientras que en los casos en que compromete la

muscular la tasa de supervivencia a 5 años es alrededor del 70%, cayendo al 0% con la infiltración a órganos adyacentes (7, 8). La terapia adyuvante ha sido una estrategia que ha favorecido la supervivencia en estadios avanzados y con compromiso linfático, sin embargo todavía existe controversia acerca de su verdadera efectividad y beneficio.

A continuación se presenta una revisión de la literatura donde se aborda de una manera la fisiopatología, factores de riesgo, diagnóstico y se profundiza en las diferentes opciones de tratamientos para cada estadio del adenocarcinoma de vesícula, buscando brindar al clínico herramientas actualizadas en el manejo de esta patología, que a pesar de ser poco frecuente, ha incrementado su presentación.

Epidemiología

El carcinoma de vesícula representa la quinta neoplasia más común del tracto gastrointestinal y es la más común en relación a las neoplasias de las vías biliares, representando un 80 a 95% de los casos (9). En el mundo existen diferencias en cuanto a la incidencia del cáncer

de vesícula biliar, de acuerdo a las cifras reportadas por GLOBOCAN en el 2012, es mayor en países orientales como Japón y en la República de Corea; mientras en América, el país con mayor tasa de incidencia es Chile, seguido de Uruguay y Argentina, (tabla 1) (10). Colombia ocupa el séptimo lugar en frecuencia de presentación en Sur América, con una tasa de incidencia de 2,6 por 100.000 habitantes.

Suele ser encontrada en el 3% de las colecistectomías abiertas y en el 0,3 al 1% de las extraídas por vía laparoscópica, independiente del diagnóstico prequirúrgico (11). En Colombia, se ha descrito prevalencia de adenocarcinoma en 3% de los especímenes de vesícula biliar, de acuerdo los datos reportados en un hospital de segundo nivel (12). En otro reporte, en el Caribe colombiano, la prevalencia en 538 piezas anatomopatológicas de vesícula biliar fue del 2% (13). En la Fundación Hospital San José de Buga, se evaluaron retrospectivamente 376 colecistectomías en un periodo de dos años, con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma en 1,6% (14).

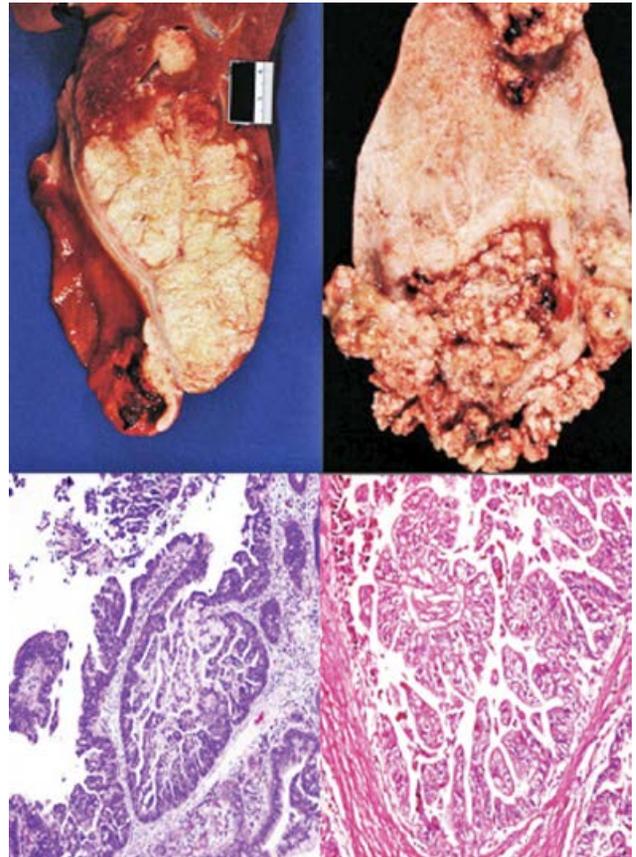
Anatomía Patológica

Las neoplasias malignas de la vesícula consisten en carcinomas anaplásicos, adenoescamosos, sarcomatoide y adenocarcinomas, siendo estos, los más frecuentes de las vías biliares. Los adenocarcinomas pueden subdividirse en tres tipos: carcinoma cirroso, papilar y mucinoso. El carcinoma cirroso tiene como característica principal la obliteración de la vesícula con un patrón de infiltración hacia el lecho hepático. El carcinoma papilar se presenta como una masa polipoide que se proyecta hacia la cavidad de la vesícula, ocasionando síntomas como resultado de la necrosis y el sangrado de la lesión (figura 1). El carcinoma mucinoso se comporta de forma similar ocupando la luz de la vesícula biliar con un tejido blando y gelatinoso (15).

Macroscópicamente, el carcinoma de vesícula biliar se puede presentar como una masa de crecimiento difuso o polipoide, siendo la primera de difícil distinción con la colecistitis crónica. El hecho de que algunos carcinomas de vesícula biliar no son evidentes en el examen macros-

cópico indica la necesidad de un examen microscópico de cada vesícula biliar extirpada (15, 16).

FIGURA 1. Características macro y microscópica de adenocarcinoma de vesícula



Fuente: Modificado de Rosai J. Gallbladder and extrahepatic bile ducts. En: Rosai & Ackerman's Surgical Pathology (16). Vista macroscópica de adenocarcinoma primario de vesícula, el cual presenta coloración blanco amarillenta, con pequeñas áreas de color rojo de aspecto hemorrágico en la periferia de la neoplasia. Se observa un crecimiento en forma difusa en la pared distal de la vesícula, con infiltración al hígado. B. Vista macroscópica de adenocarcinoma de vesícula con patrón papilar, de aspecto friable, color blanquecino con áreas de color rojo de aspecto hemorrágico. C. Microfotografía tinción Hematoxilina-Eosina de adenocarcinoma de vesícula bien diferenciado. Las glándulas adoptan un patrón papilar. Las papilas están tapizadas por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado, con células de núcleos grandes, apiñados, hiper Cromáticos, con pérdida de la polaridad y relación núcleo citoplasma. Algunas glándulas tumorales infiltran la pared de la vesícula. D. Microfotografía tinción Hematoxilina-Eosina de adenocarcinoma de vesícula bien diferenciado con patrón de crecimiento papilar. El tumor infiltra la pared vesicular.

Microscópicamente, tienen un aspecto morfológico común a los adenocarcinomas de la región pancreatobiliar, consistente en glándulas bien formadas, con amplia lamina revestida por una o unas pocas filas de células cúbicas altamente atípicas, rodeado por un estroma celular a menudo dispuesto concéntricamente. Es característi-

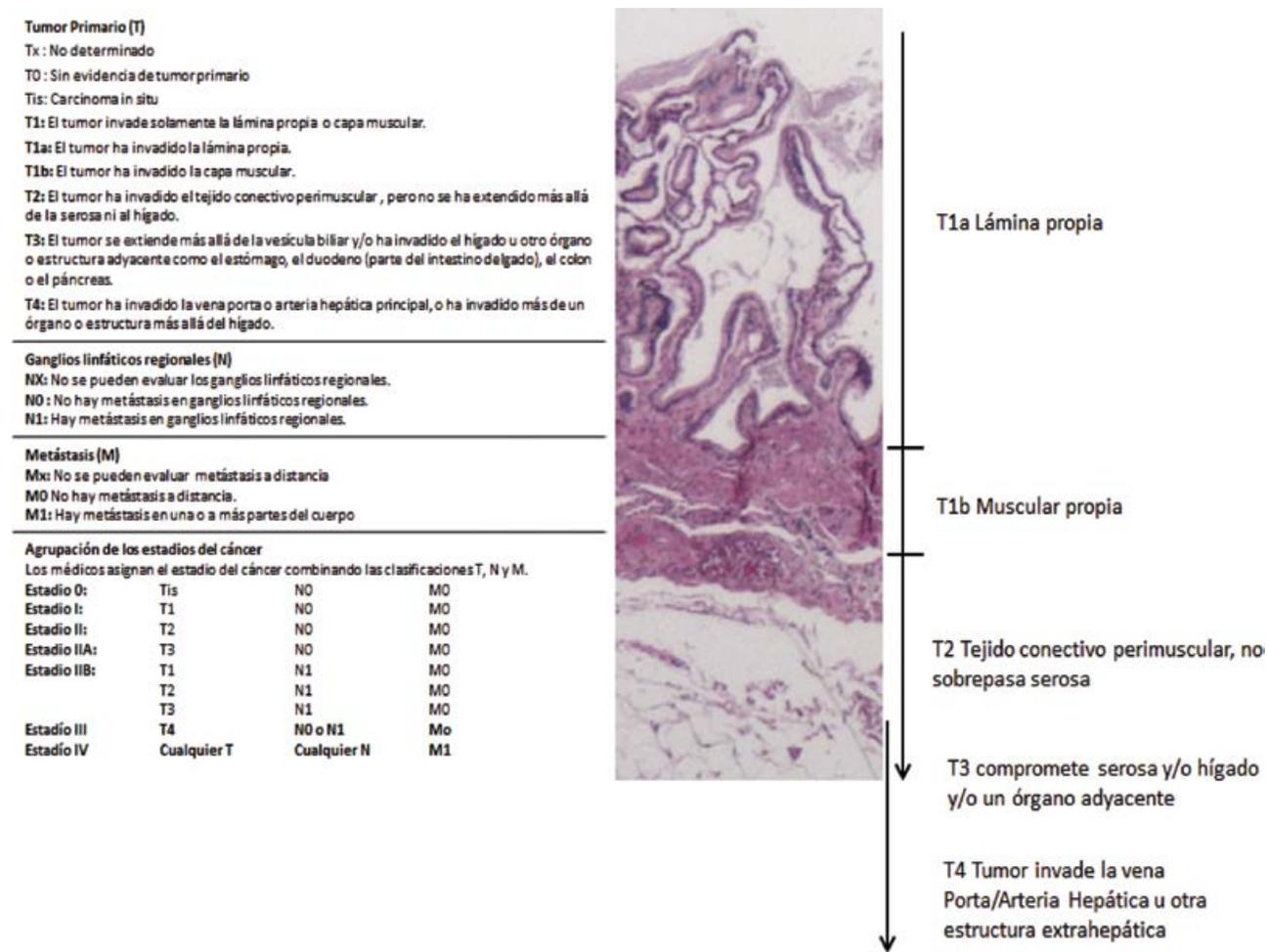
co de estas glándulas encontrarse bien diferenciadas a nivel de su arquitectura, pero pobremente diferenciadas a nivel citológico. A veces, el adenocarcinoma se extiende a los senos Rokitansky-Aschoff, por lo que es importante no malinterpretar este hallazgo como una señal de infiltración profunda por el tumor (16).

A nivel inmunohistoquímico, la mucina producida por el adenocarcinoma de la vesícula biliar, es variable en cantidad; típicamente es del tipo sialomucina, en contraste con el tipo predominantemente sulfomucina secretada por la vesícula normal, inflamada u obstruida. Inmunotinciones de queratina son fuertemente positivas. El perfil habitual de queratina para el carcinoma de la

vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos es CK7+ /CK20+ (16).

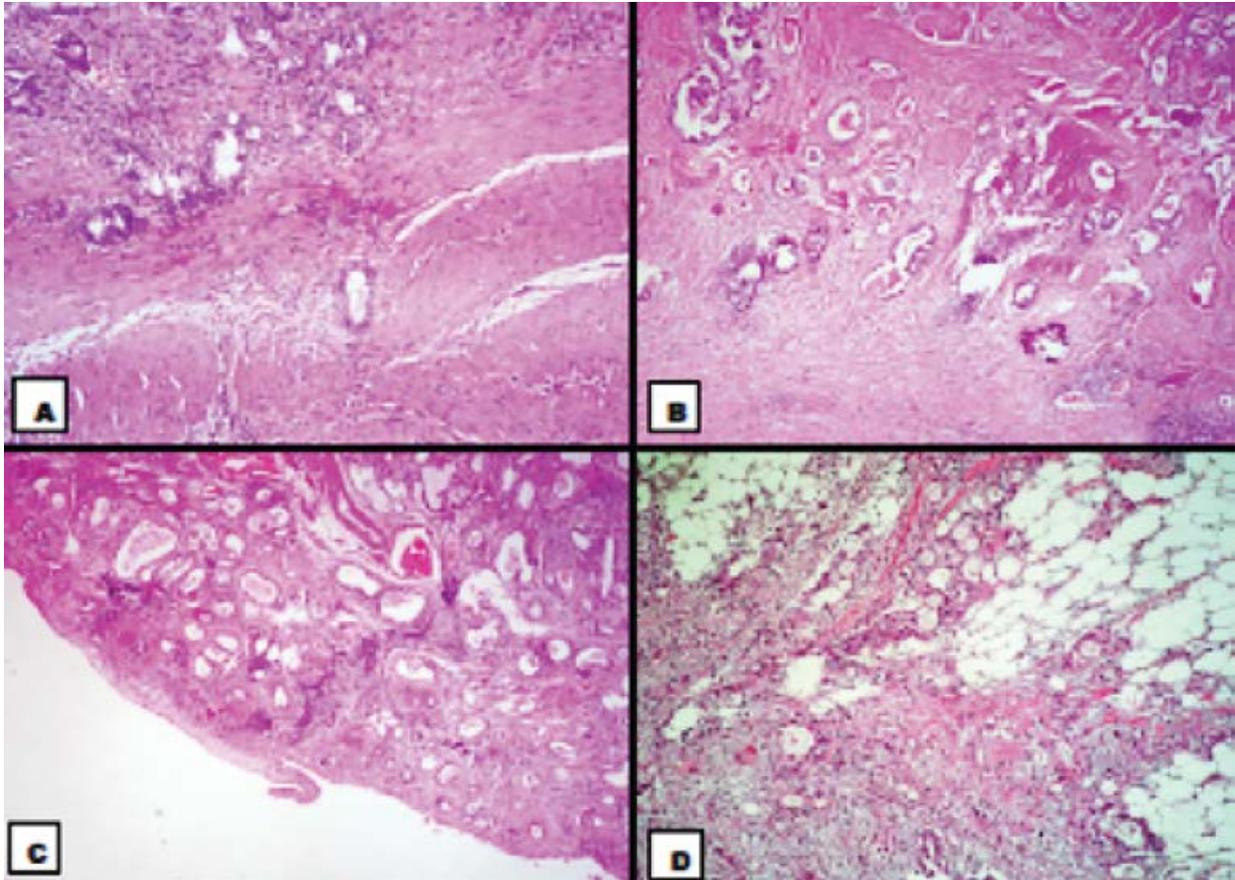
La estadificación del cáncer de la vesícula biliar, se basa en el consenso del American Joint Committee on Cancer (17), el cual se refiere al grado de infiltración parietal de tumor primario, a la presencia y localización de los ganglios linfáticos regionales y a la presencia o no de metástasis a distancia (Figura 2). El cáncer temprano de la vesícula corresponde al carcinoma in situ (TiS), el que compromete la mucosa hasta la lámina propia (T1a) y al que compromete hasta la capa muscular (T1b) (figura 3). La agrupación del cáncer se realiza utilizando los Estadios I a IV, donde el Estadio I el tumor está

FIGURA 2. Sistema de clasificación TNM de cáncer de vesícula



Fuente: Modificado de Hundai R. Gallbladder cancer staging and histology (4).

FIGURA 3. Imagen microscópica de compromiso de capas de vesícula biliar



Fuente: Modificado de Manterola. *Survival of a cohort of patients with Intermediate and advanced gall bladder cancer treated with a prospective therapeutic protocol1* (18). Se observa capa muscular infiltrada por glándulas neoplásicas (T1). B. Invasión de la capa subserosa por múltiples glándulas neoplásicas (T2). C. Compromiso de la serosa por múltiples glándulas neoplásicas (T3). Tejido adiposo que rodea la vesícula biliar infiltrado por tejido neoplásico (T4)

solo en la vesícula biliar y no se ha diseminado (T1, N0, M0) y el Estadio IV describe cualquier tumor que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, cualquier N, M1).

Patogenia

El proceso que conlleva al desarrollo de la neoplasia en la vesícula biliar es poco entendido. Se ha propuesto que la inflamación crónica cumple un papel fundamental en su desarrollo, ya que produce un aumento marcado de citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas, quimiocinas y factores de crecimiento que estarían en relación con la activación de oncogenes y mutaciones del

ADN, generando un crecimiento anormal e inhibiendo la apoptosis (19, 20).

La metaplasia con posterior desarrollo de displasia, es considerado como una de las teorías más fuertes para el desarrollo de adenocarcinoma; hipótesis apoyada por Hughes y col (21), quienes evaluaron la presencia antígenos intestinales (D10, 1F6, MUC6, MUC5AC TFF2), y antígenos y citoqueratinas (17NM, K20, CDX2, p53), concluyendo que los adenocarcinomas de la vesícula biliar generalmente surgen de un linaje de células del intestino anterior, a través de una secuencia metaplasia-displasia-carcinoma. Los autores también proponen que un antecedente de inflamación crónica aumenta la frecuencia de la expresión de un fenoti-

po de células calciformes intestinales y p53 en este tipo de cáncer.

A nivel molecular, se modulan la expresión de varias proteínas relacionadas con el cáncer, mediante la estabilización o la regulación de la transcripción del ARN mensajero correspondiente. EL antígeno humano R (HuR) ha demostrado ser pronóstico de algunos tumores, ya que interviene en la vía regulatoria de proteínas como p21, p27, VEGF, EGFR, y COX-2, estas vinculadas al desarrollo de adenocarcinoma de vesícula. El p21, un inhibidor universal de las CDK, se ha observado en 28% de pacientes con adenocarcinoma de vesícula. Se ha descrito además la mutación de p53 y la expresión p21 como factores de fenotipificación más agresiva de tumores, llevando a una menor sobrevida (22).

Sun y col (22) evaluaron la importancia de la expresión del antígeno humano R (HuR) y sus componentes nuclear (HuR-N) y citoplasmático (HuR-C) en 164 casos de adenocarcinoma de vesícula. El HuR-N se asoció fuertemente con alto grado histológico ($p < 0,001$) e invasión vascular ($p < 0,001$); mientras que la sobreexpresión HuR-C se relacionó con un estadio más alto del tumor primario ($p < 0,001$), tipo histológico ($p = 0,006$), alto grado histológico ($p < 0,001$), invasión vascular y perineural ($p < 0,001$; $p = 0,002$), y necrosis tumoral ($p = 0,042$). En el análisis multivariado, la sobreexpresión HuR-C se relacionó fuertemente con una menor supervivencia con la enfermedad y supervivencia libre de la enfermedad ($p = 0,006$; $p = 0,001$), con lo que se sugiere que la expresión de estas proteínas tienen un papel como marcador pronóstico de supervivencia, igual a lo demostrado en tumores cerebrales, de ovario y de seno.

El *modulador de apoptosis* sobre regulado por p53 (PUMA) promueve la apoptosis de las células a través de vías dependientes y no dependientes de p53, y se asocia con la progresión, el comportamiento clínico y biológico, así como con el pronóstico de ciertos tumores malignos. El C-myb es un oncogén nuclear que juega un papel esencial en la proliferación y diferenciación de diversos tipos de células incluyendo las células tumorales. Cai y col (23) encontraron mayor presencia de PUMA y C-myb en los tejidos de adenocarcinoma de

vesícula (57,4% y 53,7%), comparado con tejido hepático sano (26,1% y 19,6%), pólipos (13,3% y 20%) y pacientes con colecistitis crónica (11,4% y 8,6%), resultado estadísticamente significativo ($p < 0,01$). Las tasas positivas de PUMA y C-myb son mayores en aquellos casos mal diferenciados, con un diámetro máximo ≥ 2 cm, metástasis a ganglios, y con invasión de los tejidos circundantes ($p < 0,05$ o $p < 0,01$), demostrando que los tumores de la vesícula biliar con expresión de PUMA y C-Myb tienen una progresión rápida, son propensos a la metástasis, poseen una fuerte capacidad invasiva, y tienen peor pronóstico.

Factores de riesgo

Se ha descrito una mayor presentación de neoplasias en el sexo femenino, edad avanzada, presencia de cálculos y vesícula en porcelana, pero los estudios que plantean estas relaciones son en su mayoría investigaciones descriptivas, y corresponden a series y reportes de casos, o estudios de prevalencia.

Sexo

Las mujeres tienden a presentar esta neoplasia entre dos y seis veces más que los hombres, estos hallazgos son más comunes en países occidentales, mientras que en países como Japón, República de Corea y Tailandia la frecuencia es mayor en el sexo masculino (Tabla 1). En Chile se observa una relación mujer hombre de 2,4:1, en Bolivia 2,8:1 y en Colombia 2,2:1. Mientras que en Europa Oriental es de casi 2:1 (Tabla 1). En los Estados Unidos, la relación entre todos los grupos étnicos es de 1,8:1 (7), dicho planteamiento se postula debido a la mayor incidencia de colelitiasis en el sexo femenino, factor atribuido a este tipo de cáncer (7, 24, 25).

El estudio de García y col (12) el adenocarcinoma se presentó un 93,8% de los casos en el sexo femenino y en el estudio de Redondo y col, el 90% correspondían a mujeres (13). Estos casos corresponden a series con poco número de pacientes, con lo que se tienden a sobreestimar las frecuencias, por ello, se prefiere tomar

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE INCIDENCIA GLOBAL Y POR SEXOS EN PAÍSES DE AMÉRICA, ASIA Y EUROPA

CONTINENTE/PAÍS	GLOBAL		HOMBRES		MUJERES		RELACIÓN M:H
	INCIDENCIA	MORTALIDAD	INCIDENCIA	MORTALIDAD	INCIDENCIA	MORTALIDAD	
América							
Chile	13,1	10,8	7,7	6,3	18,3	15,2	2,4
Uruguay	6	5,3	4,4	4	7,5	6,5	1,7
Bolivia	5,7	5,3	3	2,9	8,3	7,8	2,8
Argentina	4,6	3,6	3,7	2,9	5,4	4,2	1,5
Colombia	2,6	1,9	1,6	1,2	3,5	2,6	2,2
Asia							
Japón	16,9	15,3	17,6	15,1	16,3	15,5	0,9
República de Corea	10,8	8,6	11,2	8,5	10,3	8,7	0,9
Tailandia	4	3,4	4,6	3,9	3,4	2,9	0,7
China	3,8	3,1	3,4	2,8	4,2	3,4	1,2
Bangladesh	3,1	2,9	1,6	1,5	4,6	4,3	2,9
Europa							
Eslovenia	9,7	7,2	7,1	5,2	12,2	9,1	1,7
República Checa	9,1	7,2	6,3	4,9	11,9	9,4	1,9
Croacia	7,9	6,3	5,9	3,2	9,7	7,6	1,6
Eslovaquia	7,2	5,4	5	3,8	9,3	6,9	1,9
Alemania	6,5	3,6	5,4	2,8	7,6	4,3	1,4

Fuente: Elaboración propia de los autores a partir de información de GLOBOCAN.(10) Se presentan los cinco países con mayor incidencia de cáncer de vesícula biliar. Colombia corresponde al séptimo lugar en América del Sur. Datos están presentados por 100.000 habitantes

datos poblacionales donde se cuente con datos de mayor representatividad.

El papel hormonal puede jugar un rol importante en la presentación de neoplasias en el sexo femenino, esto por el mayor número de neoplasias en mujeres múltiparas (26). El papel de los receptores de estrógenos y la expresión del receptor de progesterona en el cáncer de vesícula biliar no es significativamente diferente entre hombres y mujeres, sin embargo, la coexpresión de los dos receptores se incrementa en las mujeres con cáncer de vesícula en comparación con los hombres (27).

Edad

Las tasas de cáncer de la vesícula biliar tienden a aumentar con la edad siendo más frecuente en mayores de 60 años. Duffy y col (28) reportaron en 435 pacientes con cáncer de la vesícula biliar, una mediana de edad de 67 años (rango 28-100). En el estudio realizado por García y col (12) la edad promedio de presentación fue de 70,1 años; por otro lado el estudio de Botache y col (29), la edad promedio fue de 65 años (rango 34-84), mientras que en el estudio de Cortés y col (14) la edad media de los pacientes con adenocarcinoma fue 58,5 años (rango de 41-71). En el estudio realizado en el Hospital Universitario del Caribe la edad promedio fue de 50,2

años con un rango de 35 – 71 (13), observándose que en Colombia, en estos reportes aislados se observa una variabilidad en la edad promedio de presentación, y este se encuentra por debajo de lo reportado en otras series, sin embargo, los datos del Instituto Nacional de Cancerología, se observa que las mayores tasas de incidencia ocurren en mayores de 65 años tanto en hombres (14,2 x100.000 hombres mayores de 65 años) y mujeres (31,1 x 100.000 mujeres mayores de 65 años) (30).

Cálculos de la vesícula biliar

Se ha descrito presencia de cálculos biliares entre un 85% a 100% de los casos diagnosticados. (4, 31-34) Csendes y cols (35) evaluaron de forma prospectiva la cantidad y el tamaño de cálculos comparando tres grupos: pacientes con cálculos biliares asintomáticos (N = 78), pacientes con cálculos sintomáticos (N = 365) y pacientes con carcinoma de vesícula (N = 149), encontrando en estos últimos mayor número de cálculos (más de 11; $p < 0,01$); además de cálculos significativamente más grandes, independiente del número de cálculos presentes ($P < 0,001$), como fortalezas de esta investigación cuenta con un tamaño de muestra importante y como limitaciones se excluyeron pacientes del sexo masculino, y no se realizan análisis evaluando otros posibles factores asociados a la presencia de adenocarcinoma.

Diehl y Cols (36) encontraron que en cálculos mayores a 3 cm el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula es diez veces mayor, lo cual apoya en cierta medida la relación entre el efecto inflamatorio crónico de la mucosa ejercida por la presencia de los cálculos.

Pólipos

Los pólipos han sido descritos como factores de riesgo, sin embargo esta relación no ha sido concluyente. Emasry y col (37), realizaron una revisión sistemática donde se incluyeron 12 estudios que examinaron la historia natural de pólipos de la vesícula biliar, con una mediana de seguimiento entre 1,4 a 5,9 años, el mayor rango de seguimiento en un estudio fue de 12 años. En 5482 casos evaluados la incidencia de pólipos malignos

fue de 0,57%. Los factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de malignidad fueron pólipos individuales, > 6 mm, presencia de síntomas, edad > 60 años, ascendencia india, cálculos biliares y colecistitis. Aunque estos factores de riesgo pueden ser significativos aún no están firmemente establecidos, debido a los diseños de los estudios revisados; otra limitación fue el no reporte de resultados histológicos por parte de algunos autores.

Vesícula en porcelana

La vesícula en porcelana es una manifestación poco común de la colecistitis crónica, con una incidencia entre 0,06 a 0,08% de las colecistectomías. Más común en mujeres que en hombres, y con una mayor presentación entre los 50 a los 70 años. (38, 39) Es el resultado de un proceso inflamatorio crónico, relacionada con el aumento de los depósitos de calcio en las paredes de la vesícula, ocasionando una calcificación anormal de la misma. En estos pacientes se ha descrito una asociación directa con la presencia de cálculos biliares, presentes en 95% de los casos (40). Se describen dos tipos de calcificación de la pared de la vesícula biliar: calcificación selectiva difusa de la mucosa y la calcificación intramural, este último tipo es consistente con la descripción tradicional de una vesícula de porcelana (40).

Aunque la vesícula de porcelana ha sido considerada como una lesión precancerosa, la relación entre el cáncer de vesícula biliar y la vesícula de porcelana sigue siendo poco clara (38). La presencia de síntomas típicos para el cáncer de vesícula biliar y la presencia de una masa en vesícula biliar son los únicos predictores estadísticamente significativas para la presencia de malignidad, estos predictores, sin embargo, sólo tienen valor clínico limitado, ya que la presencia de estos son estigmático de cáncer de vesícula biliar avanzada, momento en el que la probabilidad de curación es a menudo limitada (38).

Diagnóstico

El diagnóstico en estadios tempranos es difícil, ya que es una patología con una clínica inespecífica y de rápida

progresión. Los estudios imagenológicos utilizados son la ultrasonografía, la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM), con variabilidad en la precisión, siendo el método de elección la TAC. Es sospechado antes de la cirugía en menos del 30% de los pacientes; el otro 70% se descubren de manera accidental durante el procedimiento quirúrgico o por el patólogo en una muestra de la vesícula biliar después de la colecistectomía (41-43)

Cuadro clínico

La presentación simula una enfermedad biliar obstructiva, donde el síntoma cardinal es el dolor abdominal (72%), seguido de ictericia (58%), pérdida de peso (47.5%), fiebre (30.8%), ascitis (14%) y masa palpable en hipocondrio derecho (40%). La ictericia es un hallazgo tardío, que se presenta en estadio avanzado del tumor al momento del diagnóstico. Un 23% presenta la triada de dolor, ictericia y masas palpables. Los datos de laboratorio muestran ictericia obstructiva en 51.7%, pruebas de función hepática anormales en 37%, leucocitosis en 34.4% y anemia en 22.4% (29, 44). El tiempo de evolución es variable el cual puede presentarse desde unos días hasta 1 año. La mayoría de los pacientes, manifiesta un cuadro de evolución inferior a dos meses (13).

Estudios imagenológicos

La ecografía abdominal y de vías biliares es, en general, el primer estudio imagenológico solicitado, y en algunos casos sugiere el diagnóstico, sin embargo su precisión es baja (45). Como hallazgos, se evidencia una vesícula con paredes engrosadas, así como adenopatías, metástasis hepáticas e infiltración a otros órganos. Por lo general estos hallazgos son tardíos, y es imposible la detección en etapas tempranas por medio de este estudio. Los hallazgos asociados incluyen cálculos biliares, calcificación de la pared de la vesícula biliar (vesícula en porcelana), dilatación de la vía biliar, diseminación ganglionar y a distancia (peritoneo e hígado los más frecuentes), e invasión directa de órganos adyacentes. Tiene menor rendimiento que otros métodos para valo-

rar la extensión loco-regional y a distancia, y para el control post-tratamiento.

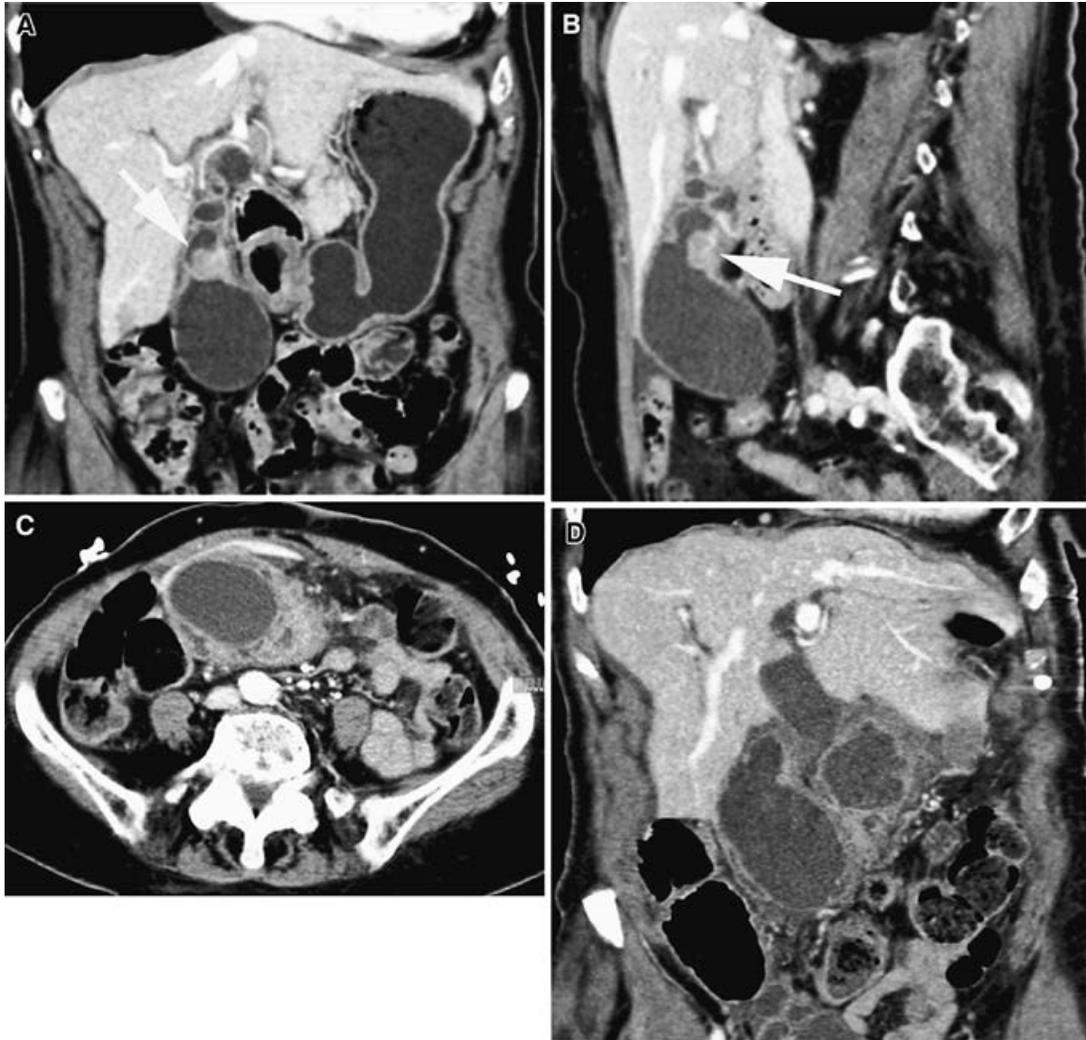
La TAC es el método más sensible para estudiar los casos en los que se sospecha cáncer de vesícula biliar. En el metaanálisis realizado por Li y col (46) quienes evaluaron las características operativas de la TAC, se incluyeron 5 publicaciones para un total de 122 participantes, encontrando una sensibilidad de 0,99 (IC95%: 0,85-1,00); especificidad de 0,76 (IC95%: 0,64 a 0,86); razón de verosimilitud positivo 4,13 (IC95% = : 2,55-6,70); razón de verosimilitud negativo 0,01 (95%: 0,00-1,70). La curva de característica operativa del receptor (ROC) fue de 0,83 lo que indica un rendimiento discriminatorio relativamente alto.

Se han descrito cuatro patrones básicos de carcinoma de la vesícula: masa polipoide dentro del lumen de la vesícula biliar, engrosamiento de la pared focal y difusa, y presencia de masa que reemplaza la visualización de la vesícula biliar (figura 4) (47).

La masa polipoide se observa como una lesión bien definida, redonda u ovalada, e hipodensa o isoatenuada. La TAC puede dilucidar una sutil extensión de la masa más allá de la pared de la vesícula biliar. El adenocarcinoma papilar a menudo se visualiza como pólipos solitarios o múltiples, y tiende a llenar la vesícula biliar antes de la invasión de la pared. Las lesiones metastásicas a los ganglios linfáticos y al hígado son raras en el adenocarcinoma papilar, lo que augura un mejor pronóstico en comparación con otras variantes histológicas (47).

El adenocarcinoma mucinoso, puede visualizarse como un engrosamiento localizado de la pared en la TAC sin contraste, y con realce en anillo periférico después de administrar contraste. El engrosamiento focal, es un hallazgo también presente en la colecistitis aguda o crónica, colecistitis xantogranulomatosa o adenomiomatosis. El engrosamiento difuso de la pared de la vesícula biliar es un hallazgo no específico con un amplio diagnóstico diferencial que incluyen la enfermedad de la vesícula biliar, patologías de los órganos vecinos (pancreatitis aguda, hepatitis, diverticulitis, pielonefritis, y úlcera duodenal perforada), y enfermedades sistémicas (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, insuficiencia renal y la hipoalbuminemia) (47).

FIGURA 4. Tomografía axial computarizada de paciente con adenocarcinoma de vesícula



Fuente: modificado de Deshmukh. *CT of gallbladder cancer and its mimics: a pattern-based approach* (47). Tomografía Axial computarizada con contraste de un hombre de 82 años con adenocarcinoma de vesícula. Corte A. Coronal y B. Sagital oblicuo, donde se observa masa irregular (flecha) dentro del lumen de la vesícula biliar. C. Imagen axial y D coronal que demuestran colecistitis secundaria.

Una masa que sustituye la vesícula biliar se ha descrito en 40% -65% de los casos de adenocarcinoma. En la TAC con contraste, se puede observar como una masa hipodensa o isoatenuante en la fosa vesicular, con o sin invasión de los tejidos blandos. El diagnóstico diferencial incluye neoplasia primaria de la vesícula, carcinoma hepatocelular, holangiocarcinoma, y enfermedad metastásica. El carcinoma de células pequeñas extrapulmonar es extremadamente raro en la vesícula biliar, pero puede presentarse como una masa heterogénea que ocupa la

fosa vesicular con metástasis generalizadas. El carcinoma de células escamosas también se puede presentar como una masa que surge de la fosa vesicular, a menudo con invasión directa en órganos adyacentes (47).

La resonancia magnética nuclear convencional o axial, es una técnica reciente para la valoración de la anatomía biliar y hepática. Tiene buen rendimiento en la detección del carcinoma, así como en la estadiificación (entre otras tiene alta sensibilidad para detectar invasión ductal biliar) y en el seguimien-

to. No obstante, si bien su uso ha ido aumentando en los últimos años, tiene menos disponibilidad que la TAC (47).

Tratamiento

El tratamiento definitivo es quirúrgico, y es la única intervención que ha demostrado impacto en la supervivencia. Las indicaciones y el tipo de cirugía dependerán de las características histológicas, el grado de diseminación, así como la profundidad de la invasión. Aunque, en la actualidad, las estrategias de manejo no se encuentran universalmente estandarizadas (48).

En el estadio T1a existe menos de 2,5% de probabilidad de metástasis linfáticas y, aún menor, hepáticas, por lo tanto la colecistectomía simple es completamente curativa, y no requieren de otra intervención oncológica o quirúrgica, logrando una supervivencia a 5 años mayor a 95%, como lo demuestra el estudio realizado por Castillo y col en Chile en el año 2014 (49), donde se siguieron 80 pacientes con carcinoma in situ (N = 24), T1a (N = 16) y T1b (N = 40).

En pacientes en etapa T1b existe controversia en si solo dar manejo quirúrgico o adicionar terapia adyuvante, mientras que en los pacientes con etapa T2 y T3 se debe implementar el tratamiento y neoadyuvante con quimioterapia y/o radioterapia; en estadios T4 se debe considerar el manejo es paliativo. A pesar de la existencia de otras modalidades de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada, hay datos limitados sobre su eficacia y con resultados no concluyentes.

Como abordaje quirúrgico, autores recomiendan una resección oncológica completa en los casos T1b y mayores, que incluye la colecistectomía, resección hepática de los segmentos IVB y V en bloque, y la resección nodal de la porta hepática (vena portal, arteria hepática, y conducto hepático común), el ligamento gastrohepático y las regiones retroduodenal. La resección completa del conducto biliar común se puede realizar si es necesario, pero no se debe hacer de forma rutinaria, ya que no se ve afectada en todos los pacientes, de ahí que su resección no necesariamente mejora la supervivencia (50). Callavaro y col en su experiencia en

30 pacientes y luego de una revisión actualizada en el manejo quirúrgico, sugiere la linfadenectomía periportal, hiliar, pericolédoco, del ligamento hepatoduodenal y así como la resección de al menos 2 a 3 cm de parénquima hepático alrededor del lecho hepático, buscando con ello disminuir el cáncer microscópico residual (41). Es importante tener en cuenta que las resecciones hepáticas extensas suelen causar insuficiencia hepática postoperatoria, por lo que es indispensable en el seguimiento.

Estudios fase II apoyan múltiples combinaciones de quimioterapia, incluyendo gemcitabina-capecitabina, gemcitabina-oxaliplatino, capecitabina-cisplatino, capecitabina-oxaliplatino, 5-FU-oxaliplatino, 5-FU y cisplatino. La radioterapia adyuvante ha mostrado beneficios en pacientes con afectación ganglionar ($p < 0,0001$) o con afectación hepática ($p = 0,011$) (51).

En el metaanálisis realizado por Horgan y col (52), se comparó la quimioterapia adyuvante, la radioterapia, o ambos con la cirugía curativa en pacientes con cáncer de las vías biliares (tumores de la vesícula biliar, intrahepática, perihiliar, y los conductos biliares distales), mostrando que no existe una mejoría en la supervivencia a cinco años con cualquier terapia adyuvante en comparación con la cirugía sola (OR = 0,74; IC95%: 0,55 a 1,01; $p = 0,06$). Iguales resultados al analizar solo los carcinoma de vesícula (OR = 0,81; IC95%: 0,49 a 1,35; $p = 0,41$). Cuando se realizó el análisis por las diferentes modalidades de tratamiento se evidenció un efecto benéfico en aquellos con quimioterapia (OR = 0,39; IC95%: 0,23 a 0,66; $p = .001$) o quimiorradioterapia (OR = 0,61; IC95%: 0,38 a 0,99 ; $p = .049$) y no aquellos tratados con radioterapia sola (OR = 0,98; IC 95%: 0,67 a 1,43; $p = 0,90$). Los resultados demuestran un beneficio de la terapia adyuvante a cinco años, sin embargo la heterogeneidad de los pacientes incluidos, el carácter retrospectivo y a la limitación en estudios aleatorizados, es difícil sacar una conclusión acerca de la eficacia de este tratamiento para los pacientes.

Un metaanálisis reciente realizado por Ma y col (53) evaluaron la cirugía más terapia adyuvante contra solo cirugía curativa, en pacientes con adenocarcinoma de vesícula. Se incluyeron diez estudios retrospectivos, que

incluyeron 3.191 pacientes. Hubo una mejora no significativa en la sobrevida de los pacientes manejados con terapia adyuvante en comparación con la cirugía sola (Hazard Ratio [HR], 0,76; IC 95%: 0,56 a 1,03). Se observó una mejora significativa en la sobrevida global en pacientes que recibieron quimioterapia en comparación con la cirugía sola (HR, 0,42; IC del 95%, 0,22 a 0,80). El mayor beneficio de la terapia adyuvante se observó en los pacientes con ganglios linfáticos con márgenes positivos (HR, 0,33; IC del 95%, 0,19-0,59), pacientes con ganglios positivos (HR, 0,71; IC del 95%, 0,63 a 0,81), y pacientes estadio tumoral II (HR, 0,45; IC del 95%, desde 0,26 a 0,79).

En los pacientes que no tiene indicación quirúrgica, no existe una quimioterapia estándar universalmente aceptada. Una revisión sistemática evaluó el uso de gemcitabina para el colangiocarcinoma y el cáncer de la vesícula biliar, en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (54). Se obtuvieron un total de trece reportes fase II de un solo brazo con pequeños tamaños de muestra (11 a 45 pacientes). De los ensayos obtenidos, tres describieron gemcitabina como monoterapia y diez describen gemcitabina en combinación con otros fármacos. Ninguno de los ensayos discriminó entre los pacientes con cáncer de vesícula biliar y aquellos con colangiocarcinoma y los resultados fueron presentados de manera narrativa, concluyendo que en casos que el manejo quirúrgico no está indicado, la gemcitabina sola o combinado con una fluoropirimidina, parece una opción razonable para prevenir la mortalidad a un año, sin embargo la evidencia se basa en pequeños estudios observacionales no controlados que reclutaron participantes cuyas características eran desconocidas, por lo tanto, es difícil conocer a ciencia cierta la población a quien apliquen estos resultados. En vista de la limitada evidencia, esa conclusión debe tomarse con mucha prudencia.

En el 2009 se realiza Consenso Latinoamericano de Cáncer de Vesícula, donde se emiten recomendaciones de terapia paliativa en los pacientes con adenocarcinoma de vesícula, indicando que ante hallazgos de metástasis, especialmente en los pacientes con escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0-1, con una reserva

funcional adecuada (bilirrubina total inferior a 3 mg/dl, transaminasas menores a 5 veces el valor superior normal, función renal y parámetros hematológicos aceptables) y con lesiones objetivables se debe realizar quimioterapia con Gemcitabina o Gemcitabina + Cisplatino. No se recomienda en pacientes deteriorados (ECOG > 2), y en pacientes con falla hepática secundaria a metástasis hepáticas extensas la utilización de la quimioterapia. La radioterapia paliativa podría ayudar a aliviar síntomas como la ictericia, el dolor y el prurito y debe ser considerada en casos seleccionados y basado en la decisión de un Comité Oncológico Multidisciplinario (55).

En el momento se está llevando a cabo un estudio fase III aleatorizado (ACTICCA-1) multidisciplinario y multinacional, en pacientes con colangiocarcinoma y adenocarcinoma de vesícula biliar con compromiso muscular, diseñado para evaluar la eficacia clínica de gemcitabina más cisplatino frente a la observación de los pacientes después del tratamiento quirúrgico (56). Se incluirán 280 pacientes (140 pacientes por grupo) en la cohorte de colangiocarcinoma y 160 pacientes (80 pacientes por grupo) en la cohorte adenocarcinoma. La aleatorización se estratificará por estado de los ganglios linfáticos para ambas cohortes. El criterio de valoración principal será la sobrevida libre de enfermedad, y los secundarios incluyen sobrevida global, la seguridad y la tolerabilidad de la quimioterapia, la calidad de vida y patrones de recurrencia de la enfermedad. Se espera que con esta investigación se pueda brindar una recomendación adecuada del uso de la terapia adyuvante en estadios avanzados del adenocarcinoma.

La última década ha sido testigo de mejores resultados en la sobrevida de pacientes con adenocarcinoma, especialmente para los pacientes con enfermedad con ganglios negativos. Esto probablemente refleja la realización de cirugía más agresiva y, posiblemente, el uso de terapia adyuvante posoperatoria. En el caso de ganglios positivos existe un potencial para la supervivencia a largo plazo. No obstante, la subestimación de la etapa del cáncer de la vesícula biliar y su detección notoriamente tardía se traduce en un mal pronóstico en general.

CONCLUSIONES

El adenocarcinoma de vesícula biliar es una patología poco frecuente, que ha incrementado su incidencia a nivel mundial, así como en la población colombiana; aunque poco común, presenta un pronóstico relativamente pobre, que depende del estadio TNM, de la expresión de marcadores tumorales, así como de la terapia neoadyuvante. Los factores de riesgo descritos no están claramente identificados, sin embargo la frecuencia presentación en la población occidental es mayor en mujeres, edad avanzada, pacientes con colelitiasis y en raza indígena. Algunas series de pacientes, de diferentes regiones de Colombia han reportado una menor edad de presentación, posiblemente a un mayor acceso a los servicios de salud, con lo que es posible una identificación en edades tempranas o simplemente a la descripción aislada de casos; estos hallazgos no fueron discutidos por parte de los autores de las investigaciones encontradas, sin embargo es importante hacer una evaluación de los posibles factores ambientales y/o genéticos que llevaron a una menor edad de presentación.

El diagnóstico prequirúrgico es raro, ya que la clínica es inespecífica, en especial en etapas iniciales. Hasta el momento la presencia de factores predictores para detección en estadios tempranos no ha sido posible establecerse. La solicitud de estudios complementarios como el TAC ante la sospecha de esta patología, puede brindar beneficios en la determinación del plan operatorio ya que permite evaluar el grado de compromiso a otros órganos de una manera más precisa. En casos de diagnóstico intraquirúrgico, se considera pertinente la

biopsia intraoperatoria, ya que permite iniciar de una manera más temprana el plan de manejo terapéutico. No está clara la manera de realizar seguimiento, por lo que se considera importante la realización de estudios prospectivos, donde se determine para cada estadio la necesidad de estudios, así como el intervalo de los mismos.

En cuanto al tratamiento, los pacientes con carcinoma in situ y estadios T1a el manejo con colecistectomía simple es el abordaje apropiado, ya que los estudios han demostrado buen pronóstico en la sobrevida. Sin embargo en los pacientes con estadio T1b y mayores, no se encuentra claro las ventajas de realizar resección extensiva así como los beneficios de la terapia adyuvante. Consideramos que aunque la terapia neoadyuvante no ha demostrado mejoría clara en la sobrevida de acuerdo a los metaanálisis evaluados, estos carecen de rigor metodológico y no permiten apreciar de una manera precisa las características de los pacientes que pueden beneficiarse de la indicación de terapia neoadyuvante. Se considera que cada paciente debe valorarse de manera individual, así como por un grupo transdisciplinario de especialistas, e incluir entre los factores para definir tratamiento, el deseo y la autonomía del paciente, así como evaluar la calidad de vida postratamiento.

Es importante la realización de mayor número de estudios aleatorizados que permitan conocer la eficacia de las diferentes modalidades de tratamiento, así como la generación de consensos internacionales y recomendaciones en el diagnóstico y tratamiento que se traduzcan en un beneficio en la sobrevida y calidad de vida de los pacientes que presentan esta neoplasia.

REFERENCIAS

1. Andrén-Sandberg Å, Deng Y. Aspects on gallbladder cancer in 2014. *Current opinion in gastroenterology*. 2014;30(3):326-31.
2. Li Y, Zhang J, Ma H. Chronic inflammation and gallbladder cancer. *Cancer letters*. 2014;345(2):242-8.
3. Kai M, Chijiwa K, Ohuchida J, Nagano M, Hiyoshi M, Kondo K. A curative resection improves the postoperative survival rate even in patients with advanced gallbladder carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11(8):1025-32.
4. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clinical epidemiology*. 2014;6:99.
5. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1978;147(6):929-42.
6. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut Y-P, Bachellier P, Raventos A, Pruvot F-R, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World journal of surgery*. 2011;35(8):1887-97.
7. Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer. *Surg Clin North Am*. 2014;94(2):343-60. .
8. Shaffer EA. Gallbladder cancer: the basics. *Gastroenterology & hepatology*. 2008;4(10):737.
9. Eslick GD. Prevalence and epidemiology of gastrointestinal symptoms among normal weight, overweight, obese and extremely obese individuals. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2010;39(1):9-22.
10. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN Project. 2012 [Internet]. [Revisado 20 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
11. Andía KM, Gederlini GA, Ferreccio RC. [Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile]. *Revista médica de Chile*. 2006;134(5):565-74.
12. Ayala EG, Rangel DAR, Ascencio NEP. Hallazgos patológicos en colecistectomías realizadas en el Hospital Universitario Ramón González Valéncia de Bucaramanga entre 1999 y 2002. *Revista salud uis*. 2006;38(2).
13. Redondo-De Oro K, Redondo-Bermúdez C, Payares-Salgado MA. Carcinoma de vesícula biliar en el "Hospital Universitario del Caribe". *Cartagena-colombia (2007-2010)*. *Revista Ciencias Biomedicas*. 2010;1(1).
14. Cortés A, Botero MP, Carrascal E, Bustamante F. Carcinoma insospechado de la vesícula biliar. *Colombia Médica*. 2004;35(1):18-21.
15. Albores-Saavedra J, Henson DE, Sobin LH. The WHO histological classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Cancer*. 1992;70(2):410-4.
16. Rosai J. Gallbladder and extrahepatic bile ducts. En: Rosai & Ackerman's *Surgical Pathology*. Vol 2 10 ed. Nueva York: Elsevier; 2011. p. 981-1004. .
17. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
18. Manterola C, Vial M, Roa JC. Survival of a cohort of patients with intermediate and advanced gall bladder cancer treated with a prospective therapeutic protocol. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2010;25(3):225-30.
19. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The lancet*. 2001;357(9255):539-45.
20. Perwez Hussain S, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *International journal of cancer*. 2007;121(11):2373-80.
21. Hughes NR, Bhathal PS. Adenocarcinoma of gallbladder: an immunohistochemical profile and comparison with cholangiocarcinoma. *Journal of clinical pathology*. 2012;jcclinpath-2012-201146.
22. Sun D-P, Lin C-Y, Tian Y-F, Chen L-T, Lin L-C, Lee S-W, et al. Clinicopathological significance of HuR expression in gallbladder carcinoma: with special emphasis on the implications of its nuclear and cytoplasmic expression. *Tumor Biology*. 2013;34(5):3059-69.
23. Cai W, Li Q, Yang Z, Miao X, Wen Y, Huang S, et al. Expression of p53 upregulated modulator of apoptosis (PUMA) and C-myb in gallbladder adenocarcinoma and their pathological significance. *Clinical and Translational Oncology*. 2013;15(10):818-24.
24. Martins-Filho ED, Batista TP, Kreimer F, Martins AcDa, Iwanaga TC, LeÃO CdS. Prevalence of Incidental Gallbladder Cancer In A Tertiary-Care Hospital From Pernambuco, Brazil. *Arquivos de gastroenterologia*. 2015;52(3):247-9.
25. Latorre G, Corsi Ó, Valdivia G, Margozzini P, Olea R, Chianale J, et al. Cobertura de la estrategia preventiva de cáncer de vesícula biliar en Chile: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. *Revista médica de Chile*. 2015;143(2):158-67.
26. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *International journal of cancer*. 2006;118(7):1591-602.

27. Gupta P, Agarwal A, Gupta V, Singh PK, Pantola C, Amit S. Expression and clinicopathological significance of estrogen and progesterone receptors in gallbladder cancer. *Gastrointestinal cancer research: GCR*. 2012;5(2):41.
28. 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). *Journal of surgical oncology*. 2008;98(7):485-9.
29. Botache W, Pino RH, Vargas LG, Polanía HA, Santofimio D. Comportamiento del cáncer de vesícula biliar en pacientes colecistectomizados del hospital universitario de Neiva (HUN) durante el periodo 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2008. *Revista Facultad de Salud-RFS*. 2015;2(2):43-8.
30. Pardo, C. Cendales R. Incidencia, Mortalidad Y Prevalencia de Cáncer En Colombia 2007-2011. Vol 1.; 2015.
31. Roa I, de Aretxabala X. Gallbladder cancer in Chile: what have we learned? *Current opinion in gastroenterology*. 2015;31(3):269-75.
32. Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer. *Surgical Clinics of North America*. 2014;94(2):343-60.
33. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(43):12211.
34. Zhu J-Q, Han D-D, Li X-L, Kou J-T, Fan H, He Q. Predictors of incidental gallbladder cancer in elderly patients. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2015;14(1):96-100.
35. Csendes A, Becerra M, Rojas J, Medina E. Number and size of stones in patients with asymptomatic and symptomatic gallstones and gallbladder carcinoma: a prospective study of 592 cases. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2000;4(5):481-5.
36. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *Jama*. 1983;250(17):2323-6.
37. Elmasry M, Lindop D, Dunne DFJ, Malik H, Poston GJ, Fenwick SW. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: A systematic review. *International Journal of Surgery*. 2016;33:28-35.
38. Gómez-López J-R, De Andrés-Asenjo B, Ortega-Loubon C. A porcelain gallbladder and a rapid tumor dissemination. *Annals of Medicine and Surgery*. 2014;3(4):119-22.
39. Palermo M, Núñez M, Duza GE, Dixon MG, Bruno MO, Tarsitano FJ. Vesícula de porcelana. Caso clínico y revisión de la literatura. *Cirugía Española*. 2011;89(4):213-7.
40. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery*. 2001;129(6):699-703.
41. Cavallaro A, Piccolo G, Di Vita M, Zanghì A, Cardi F, Di Mattia P, et al. Managing the incidentally detected gallbladder cancer: Algorithms and controversies. *International Journal of Surgery*. 2014;12:S108-S19.
42. Weinstein D, Herbert M, Bendet N, Sandbank J, Haievy A. Incidental finding of gallbladder carcinoma. *Imaj-ramat gan-*. 2002;4(5):334-6.
43. Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, Lo Menzo E, Berretta M, Zanghì A, et al. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol*. 2012;18(30):4019-27.
44. Arnaud JP, Casa C, Georgeac C, Serra-Maudet V, Jacob JP, Ronceray J, et al. Primary carcinoma of the gallbladder--review of 143 cases. *Hepato-gastroenterology*. 1994;42(6):811-5.
45. Jamal K, Ratansingham K, Siddique M, Nehra D. Routine histological analysis of a macroscopically normal gallbladder--A review of the literature. *International Journal of Surgery*. 2014;12(9):958-62.
46. Li B, Xu XX, Du Y, Yang HF, Li Y, Zhang Q, et al. Computed tomography for assessing resectability of gallbladder carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical imaging*. 2013;37(2):327-33.
47. Deshmukh SD, Johnson PT, Sheth S, Hruban R, Fishman EK. CT of gallbladder cancer and its mimics: a pattern-based approach. *Abdominal imaging*. 2013;38(3):527-36.
48. Jaramillo P, Hoyos S. Carcinoma de vesícula biliar en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín. *Rev Colomb Cirugía*. 2009;24:250-7.
49. Castillo J, Csendes A, Díaz JC, Sauré A, Guajardo M, Lembach H. CÁNCER TEMPRANO DE LA VESÍCULA BILIAR: TRATAMIENTO Y SOBREVIDA A LARGO PLAZO. *Revista chilena de cirugía*. 2014;66(5):417-22.
50. Maplanka C. Gallbladder Cancer, Treatment Failure and Relapses: the Peritoneum in Gallbladder Cancer. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2014;45(3):245-55.
51. Mojica P, Smith D, Ellenhorn J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease. *Journal of surgical oncology*. 2007;96(1):8-13.

52. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1934-40.
53. Ma N, Cheng H, Qin B, Zhong R, Wang B. Adjuvant therapy in the treatment of gallbladder cancer: a meta-analysis. *BMC cancer*. 2015;15(1):1.
54. Dingle BH, Rumble RB, Brouwers MC. The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;19(12):711-6.
55. Müller B, Arroyo G, Gallardo J, Villanueva L, González P, Baeza R, et al. Manejo paliativo del cáncer de vesícula biliar irresecable o metastásico: Conclusiones del Consenso Latinoamericano de Manejo del Cáncer de Vesícula Biliar. *Revista médica de Chile*. 2011;139(2):267-73.
56. Stein A, Arnold D, Bridgewater J, Goldstein D, Jensen LH, Klumpen H-J, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial)-a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC cancer*. 2015;15(1):1.