

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR: REVISIÓN DEL MANEJO
QUIRÚRGICO BASADO EN LA EVIDENCIA ACTUAL

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Postgrado en Cirugía General para optar al grado y título de
Especialista en Cirugía General.

DRA. KIMBERLY VENEGAS FONSECA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

Dedicatoria

Con sincero agradecimiento a los cirujanos del Servicio de Cirugía General del Hospital Rafael Angel Calderón Guardia , por su contribución a mi formación como profesional en el campo del arte de la Cirugía General.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Cirugía General de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para optar al grado de Especialista en Cirugía General.



Doctor Eduardo Trujillo Hering

Director Programa de Postgrado en Cirugía General



Doctora Vanessa López Jara

Directora de Tesis



Doctor Gustavo Roldán Castillo

Asesor de Tesis



Doctora Kimberly Venegas Fonseca

Candidata

Hospital Rafael Angel Calderón Guardia

Servicio de Cirugía General



Cáncer de Vesícula Biliar : Revisión del Manejo Quirúrgico Basado en la Evidencia Actual

DRA. KIMBERLY VENEGAS FONSECA

Médico Residente en Cirugía General

Contenido

Agradecimientos	3
Acerca de la Portada	5
Introducción	6
Reseña Histórica	8
Incidencia	9
Etiología y Factores de Riesgo	11
Anatomía Patológica	16
Manifestaciones Clínicas	22
Diagnóstico	23
Estadificación	30
Evidencia Actual en el Manejo Quirúrgico	33
Nuevos Algoritmos	43
Pronóstico con la Actual Evidencia	45
Actualidad del Ejercicio Profesional en el Hospital R. A. Calderón Guardia	46
Algoritmos de Tratamiento Quirúrgico del Hospital R. A. Calderón Guardia	47
Temas de Investigación para el Futuro	50
Conclusiones	52
Bibliografía	53

Agradecimientos

Dentro de mis años de formación profesional muchas personas intervinieron el proceso. De distintas formas fueron parte de que yo pudiese culminar mi sueño como especialista en Cirugía General.

El presente trabajo es una muestra de esmero, dedicación y disciplina, con la cual deseo agradecer a todos los integrantes del Servicio de Cirugía General del Hospital Rafael Angel Calderón Guardia por su entrega, por su colaboración dentro de mi formación académica, por su paciencia y su esfuerzo abnegado como profesores para transmitirme sus conocimientos, por las oportunidades de crecimiento que me brindaron. Principalmente agradezco a la Dra Vanessa Lopez Jara, médico especialista del equipo de Cirugía Hepatobiliar, quien ha sido uno de mis mayores ejemplos a seguir y a quien admiro mucho desde que inicié este arduo camino. Por ende, la Dra. López Jara fue la escogida como tutora principal de este proyecto.

A mi esposo y a mi hijo les agradezco su paciencia, su comprensión y porque día a día son mi fuerza para perseverar y son siempre un apoyo incondicional .

A Dios como el ser principal en mi vida que me ilumina y me brinda paz, amor y sabiduría para enfrentar todas las adversidades. En los momentos más duros, fue Él quien me levantó para seguir adelante .

Hoy me enorgullezco de poder dejar un legado al Servicio de Cirugía General , el cual fue mi cuna durante todos estos años de formación.

Acerca de la Portada

La imagen de la portada corresponde a una pieza de patología de un carcinoma de vesícula biliar. La vesícula se ha seccionado a la largo y muestra una mucosa pálida, aplanada, en otras partes muestra una mucosa granular o estriada los cuales corresponden a cambios de colecistitis crónica. En la mucosa del fondo es perceptible un crecimiento anómalo, heterogéneo, levantado, mal delimitado, multinodular que corresponde al carcinoma.

Dadas las manifestaciones clínicas tan inespecíficas, muchas de estas lesiones son diagnosticadas durante el análisis histopatológico. Usualmente, cuando estas lesiones se diagnostican previo a la cirugía o durante la misma intervención corresponden a estadios avanzados de la enfermedad, en gran porcentaje irresecables y por lo tanto son de mal pronóstico a corto plazo. No obstante, el avance en los estudios de imágenes médicas ha contribuido a incrementar la sospecha diagnóstica prequirúrgica, a elaborar mejores estrategias de tratamiento quirúrgico radical y a aumentar la tasa de supervivencia a 5 años.

Introducción

El objetivo principal de esta revisión es construir una línea de tiempo histórica, trascendental y actualizada con la mejor evidencia disponible, la cual permitirá al lector una fácil comprensión de la instauración de nuevos protocolos y algoritmos del manejo quirúrgico del cáncer de vesícula biliar , así como su repercusión en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes tratados.

Esta patología en nuestro país, aunque infrecuente, desafía enormemente a los médicos y cirujanos por su comportamiento patobiológico; es una condición oncológica que desea arraigarse profundamente en una época mundial de grandes avances, expansivo conocimiento y tecnología. Ha sido por la tenacidad y perseverancia de médicos y científicos de diferentes especialidades, que se han conformado diferentes algoritmos de atención de pacientes, que se ha expandido el conocimiento a futuros nuevos especialistas y que se han adaptado todas estas aplicaciones innovadoras al ejercicio profesional moderno. No obstante, todos estos avances fácilmente se pueden derrumbar, su pilar fundamental será siempre un cuidadoso pero exitoso procedimiento resectivo quirúrgico radical. Por eso, un objetivo secundario de esta revisión es el de recalcar la importancia y efectividad de la resección quirúrgica radical del cáncer de vesícula biliar, y la importancia de una adecuada linfadenectomía ya estadísticamente comprobada

que mejora la sobrevida, así como valorar los factores asociados a esta enfermedad y al final evaluar su impacto en la sobrevida.

Finalmente se hará la propuesta de un protocolo de manejo para el Servicio de Cirugía General del Hospital Calderón Guardia, basado en nuestra realidad y actualidad profesional e institucional, acorde con la literatura médica más reciente de centros altamente especializados y de prestigio internacional en el manejo de patología hepatobiliar.

Reseña Histórica

El cáncer de vesícula fue descrito por primera vez por Maximilian de Stollen, en 1777, en la famosa Vienna Clinic (Ver Figura 1). Sin embargo, Keen fue quien realizó la primera resección quirúrgica por una lesión de este tipo, en el año de 1891. En 1978, Piehler y Crichlow redactan el primer gran estudio observacional de cáncer de vesícula biliar, demostraron tan solo un 5% de sobrevida de 5835 casos analizados. Desde el año 1931, Garretón Silva destaca la alta frecuencia de dicho cáncer en una serie de 350 pacientes operados de colecistitis aguda, varios de ellos se encontraban además afectados por una transformación maligna .



Figura 1. Maximilian de Stollen, nació 1742, médico Austriaco, trabajó como teólogo, se interesó luego en la Medicina y trabajó en 1776 como profesor en la Universidad de Viena. En 1777 es acreditado por proveer la primera descripción del cáncer de vesícula biliar.

Incidencia

La patología oncológica del aparato digestivo es muy diversa y en muchos casos es de alta complejidad al momento del diagnóstico. El cáncer de la vesícula biliar no es la excepción. Es la neoplasia maligna más frecuente y agresiva del tracto biliar, diferentes series lo ubican ocupando el quinto lugar en frecuencia en el aparato digestivo, con una predilección por afectar la población femenina a una razón 5 - 6 : 1 con respecto a la masculina. La mayoría de los casos se presentan entre la sexta y séptima décadas de la vida. El cáncer de vesícula se diagnostica de forma incidental hasta en el 1 - 2% de todas las colecistectomías realizadas en cualquier Servicio de Cirugía General y se diagnostica hasta en el 70% en el transoperatorio o en el postoperatorio con el análisis histopatológico.

Su variabilidad en presentación según las diferentes regiones del planeta es otra de sus renombradas características, tan baja como 2,5 casos por cada 100 000 habitantes en los Estados Unidos de América, o tan altas como 17,8 casos por cada 100 000 habitantes en Chile y 21,5 casos por cada 100 000 habitantes en la India. En la actualidad, Chile, Japón y Norte de India muestra la mayor incidencia. En nuestro entorno, es una neoplasia relativamente rara y considerada altamente agresiva y letal.

Debido a esta mezcla fatídica de falsa rareza con una importante extensión al momento del diagnóstico es que clásicamente se le consigna como una entidad de muy mal pronóstico. La sospecha preoperatoria de cáncer vesicular es de tan sólo un 30% de los casos, debido a este bajo porcentaje de diagnóstico clínico ha sido siempre difícil de constatar cuáles pueden ser elementos clave y factores de buen pronóstico para el paciente.

Etiología y Factores de Riesgo

La etiología exacta del cáncer de vesícula biliar todavía no ha sido aclarada. Sin embargo, existen algunos factores de riesgo modificables y otros no modificables reconocidos asociados a esta neoplasia. Siendo los principales factores la colelitiasis crónica y el género femenino. A continuación se citan algunas otras variables:

a) Edad:

La incidencia aumenta con la edad, teniendo la más alta presentación en promedio a los 65 años. Algunos estudios recientes han documentado cada vez más casos nuevos diagnosticados entre la cuarta y quinta década de la vida.

b) Género:

Las mujeres presentan una mayor predisposición a desarrollar cáncer de vesícula, con un Odds Ratio de 2 a 8 veces más que los hombres. En promedio a una razón de 6:1 sexo femenino con respecto al masculino.

c) Factores genéticos:

Se ha descrito la pérdida de heterocigotidad del cromosoma 3p, que incluye la tríada frágil de la histidina.

d) Factores regionales:

Existe variabilidad geográfica significativa, siendo Asia un continente donde la tasa de incidencia es muy elevada. Otro país sumamente afectado por su alta incidencia es Chile. Incluyendo además el norte de la India.

En Chile la prevalencia de colelitiasis es de 50% a la edad de 50 años, esto demuestra la alta incidencia en dicho país. La ecografía realizada en grupos de alto riesgo, por ejemplo en mujeres mayores de 40 años, es un método de tamizaje ampliamente utilizado, ya que es de bajo costo, no invasivo y de fácil acceso para todos los estratos socioeconómicos de la población.

e) Enfermedad vesicular:

Todos los estudios han demostrado una fuerte asociación entre cáncer de vesícula biliar y la colelitiasis. Es excepcional la presencia de este cáncer en ausencia de litiasis. Se ha reportado que en pacientes con cálculos de más de 3 cm de diámetro tienen riesgo diez veces mayor de desarrollar la neoplasia que en pacientes con cálculos menores a 1cm de diámetro.

La vesícula biliar en porcelana es otro factor predisponente de cáncer. La vesícula biliar calcificada o “en porcelana” se ha correlacionado fuertemente, en algunas series, con una asociación del 12,5% al 62% de los pacientes. No obstante, el riesgo real aumenta cuando este compromiso corresponde a calcificaciones de la mucosa.

En cuanto a los pólipos de la vesícula biliar, está claro que los mayores a 12 mm de diámetro, solitarios, con litiasis asociada, en pacientes mayores de 50 años y de crecimiento rápido deben ser removidos, aún en pacientes asintomáticos. En un estudio multiétnico, sobre el riesgo de malignización en pacientes con pólipos en la vesícula biliar, se concluyó que ante la presencia de pólipos, independientemente del tamaño, los pacientes provenientes de la India se deben colecistectomizar.

La adenomiomatosis segmentaria de la vesícula biliar, la enfermedad intestinal crónica inflamatoria, la poliposis y el Síndrome de Mirizzi puede llevar a infección crónica e inflamación, que pueden jugar un rol importante en cambios carcinomatosos.

f) Obesidad:

Un IMC elevado y la obesidad aumentan el riesgo de desarrollar cálculos de la vía biliar. Un meta-análisis reciente que investigó la relación entre el sobrepeso y el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula comparó individuos con

obesidad contra individuos con peso normal. Los individuos con sobrepeso tenían un riesgo relativo de 1,15 y los individuos con obesidad un riesgo relativo de 1,66.

g) Factores reproductivos:

Un estudio prospectivo de casos y controles de Chile, hecho en el 2013, evaluó el estilo de vida y los factores reproductivos de 78 casos incidentales de cáncer de vesícula. Se encontró que una edad temprana de menarquia aumenta el riesgo de desarrollar la neoplasia casi tres veces (OR, 2.63; IC 95%), así como el número de partos (OR, 3.69; IC 95%), número de embarazos (OR, 6.15; IC 95%) y estatus postmenopausico (OR, 6.75; IC 95%).

Con relación a la mortalidad, el cáncer de vesícula tiene una de las mayores del mundo con 15,6 y 7 por cada 100.000 habitantes en mujeres y hombres respectivamente, siendo la primera causa de muerte en la mujer chilena sobre el cáncer de mama, el pulmonar y de cérvix. Las tasas más altas se ubican en regiones del sur de Chile, zonas de alta pobreza, mayor población amerindia (Mapuche), insuficiente acceso a servicios sanitarios incluyendo el acceso a servicios quirúrgicos para la realización de colecistectomía.

h) Infecciones bacterianas:

En un estudio de corte, Caygill et al. mostraron una asociación muy fuerte entre el desarrollo de cáncer de vesícula y la infección con *Salmonella typhi* y

Salmonella paratyphi (RR, 167; IC 95%). La fiebre tifoidea fue una patología endémica en Chile entre 1970 y 1982, por eso puede ser posible que *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi* estén contribuyendo al alto índice de esta neoplasia en Chile. Nuevos organismos como el *Helicobacter bilis* y *Helicobacter pylori* han sido aislados de muestras de bilis, sugiriendo alguna relación con el cáncer.

La colangitis bacteriana crónica por *Salmonella* y la colangitis esclerosante primaria se han asociado con alteraciones en la expresión de genes supresores de tumores como el p53 y facilitación en la expresión de proto-oncogenes como el K-ras. Sin embargo, no hay evidencia significativa que confirme la correlación entre la infección crónica con estos microorganismos y el desarrollo de cáncer, estas teorías requerirán de investigaciones futuras.

i) Otros:

Exposición ambiental a diferentes compuestos se cree contribuyen al cáncer de vesícula, tales como metales pesados, tabaco, y radón. Se ha observado que los pacientes con diabetes mellitus tipo II tienen una leve predisposición al cáncer de vesícula mayor que la población normal. Algo similar se ha observado en pacientes con malformaciones congénitas de los ductos pancreaticobiliares.

Anatomía Patológica

Las neoplasias de la vía biliar y de vesícula son adenocarcinomas invasores, se desarrollan de los recubrimientos epiteliales de la vesícula o de las vías biliares intra o extrahepáticas (Figura 2). Aunque anatómicamente tienen comportamientos patobiológicos y metastásicos similares, cada neoplasia tiene su propia presentación clínica, su patología molecular y su pronóstico.

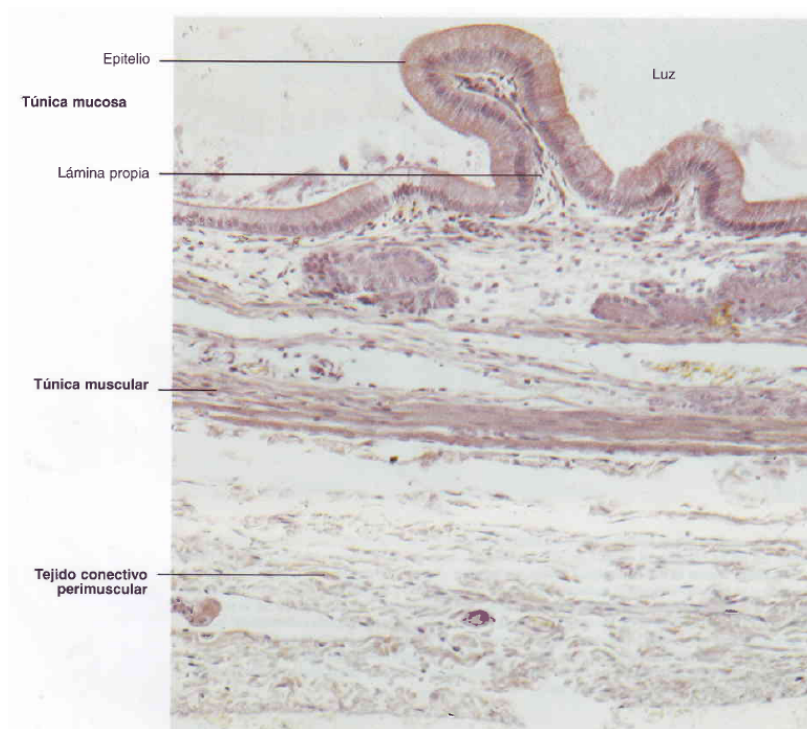


Figura 2. Diagrama de la histología de la vesícula biliar y sus diferentes capas de tejido.

Como ya se ha mencionado, el cáncer de vesícula biliar es el más frecuente de las neoplasias de la vía biliar, corresponde a un 90% aproximadamente. Su variabilidad global alcanza niveles epidémicos para países como Chile, Japón y la India. Este fenómeno probablemente se debe a exposiciones ambientales y una predisposición genética intrínseca a la carcinogénesis por medio de mutaciones del gen p53 y una sobre expresión del oncogen k-ras.

Los factores de riesgo mencionados previamente permiten dilucidar que esta neoplasia se asocia fuertemente con condiciones inflamatorias crónicas. Se ha observado que este proceso inflamatorio desencadena un cambio epitelial crónico hacia una metaplasia, luego a una displasia, para luego malignidad a un carcinoma in situ y finalmente un carcinoma invasor. Todo este proceso puede tardar de 5 a 15 años.

Un resultado satisfactorio dependerá de un diagnóstico temprano y de una resección quirúrgica adecuada. Lamentablemente, a pesar del potencial de buena respuesta terapéutica, tan solo el 10% de los pacientes tienen lesiones resecables y más del 50% tienen metástasis a ganglios linfáticos.

Estos porcentajes de cirugías desalentadoras tienen como fundamento el comportamiento patobiológico de la lesión. La neoplasia maligna de vesícula biliar compromete muy frecuentemente el fondo y el cuerpo vesicular de forma temprana, por esta razón la sintomatología es poco específica, usualmente tardía

Tabla 1 - Distribución de estadíos T en cáncer de vesícula incidental en 25 estudios

Estadío T	Rango reportado inicialmente (%)	Proporción promediada (%)	IC 95%
Tis	0-20.0	2.4	1.5-3.8
T1	4.2-61.0	23.0	17.8-29.1
T2	13.2-75.0	47.0	42.1-51.9
T3	0-69.8	25.1	19.5-31.7
T4	0-21.1	4.2	2.6-6.5

y confundible con otras afecciones más frecuentes, lo que atrasa el diagnóstico. La Tabla 1 permite ver los diferentes estadíos T documentados en múltiples series de cáncer de vesícula biliar incidental.

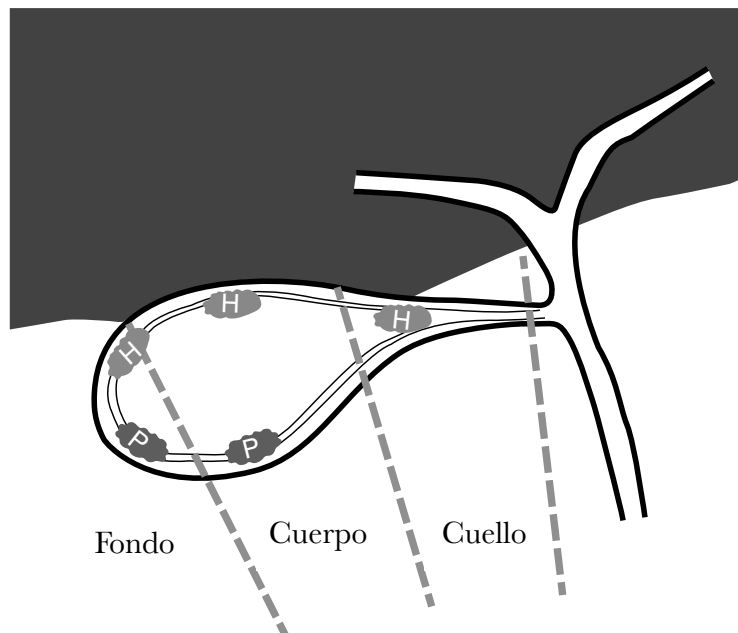


Figura 3. Diagrama de la superficie de la vesícula biliar y su estrecha relación anatómica con el hígado. A este nivel su superficie sin serosa promueve rápidamente la invasión hepática.

También, el cáncer se aprovecha de dos condiciones anatómicas particulares de la vesícula biliar normal, la superficie vesicular que contacta al hígado (Figura 3), desprovista de serosa, facilita rápidamente la invasión hepática por parte de la neoplasia y la gran cantidad de vasos linfáticos en la capa muscular y en la capa subserosa facilitan la diseminación aún sin evidencia de invasión transmural de la vesícula.

Múltiples series de pacientes reportan que, al momento del procedimiento quirúrgico, hasta un 35% de las neoplasias incidentales tienen invasión de las estructuras circunvecinas y que hasta en un 75% de las neoplasias diagnosticadas preoperatoriamente tienen invasión de las estructuras circunvecinas.

Los ganglios linfáticos invadidos pueden encontrarse en tres distintos pasajes acorde con Ito, el pasaje colecisto-retropancreatico (principal), colecisto-

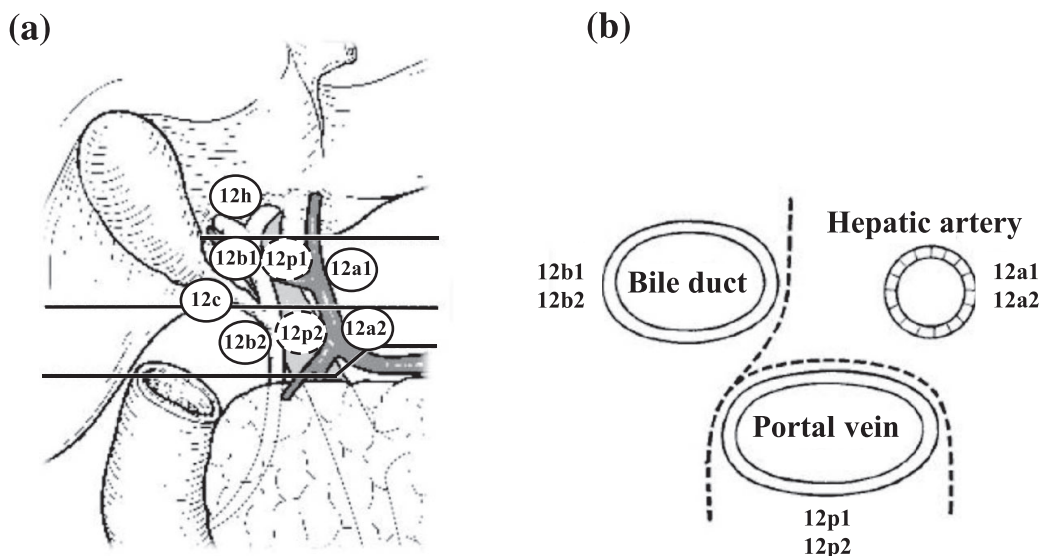


Figura 4. Diagrama de la ubicación de los ganglios linfáticos en el ligamento hepatoduodenal en el plano coronal (a) y en el plano transversal (b).

celíaco y colecisto-mesentérico (accesorio).

Otra forma, algo controversial de caracterizar los ganglios linfáticos es por su ubicación y así su denominación en N1 que son los ganglios del conducto cístico, colédoco, arteria hepática, vena porta, los ganglios N2 son los periaórticos, pericavos, sobre la arteria mesentérica superior, y sobre el tronco celíaco (Figura 4).

La primera evidencia imagenológica de la lesión casi siempre es por medio de una ecografía abdominal, la cual permite ver hallazgos clave para el reconocimiento de la enfermedad. Ante una neoplasia ocurren cambios en la pared de la vesícula biliar que pueden adoptar distintos patrones anormales de crecimiento, los cuales pueden identificarse por imágenes médicas. Los diferentes tipos macroscópicos de cáncer de vesícula se pueden apreciar en la figura 5. Los expertos consideran que el principal factor de riesgo asociado es la colelitiasis, la cual causa una inflamación crónica de la pared vesicular que lleva a una metaplasia, luego a una displasia y finalmente a la aparición del cáncer. No obstante, debido a la alta prevalencia de colelitiasis en la población, su hallazgo por si solo no ayuda al diagnóstico precoz de la neoplasia.

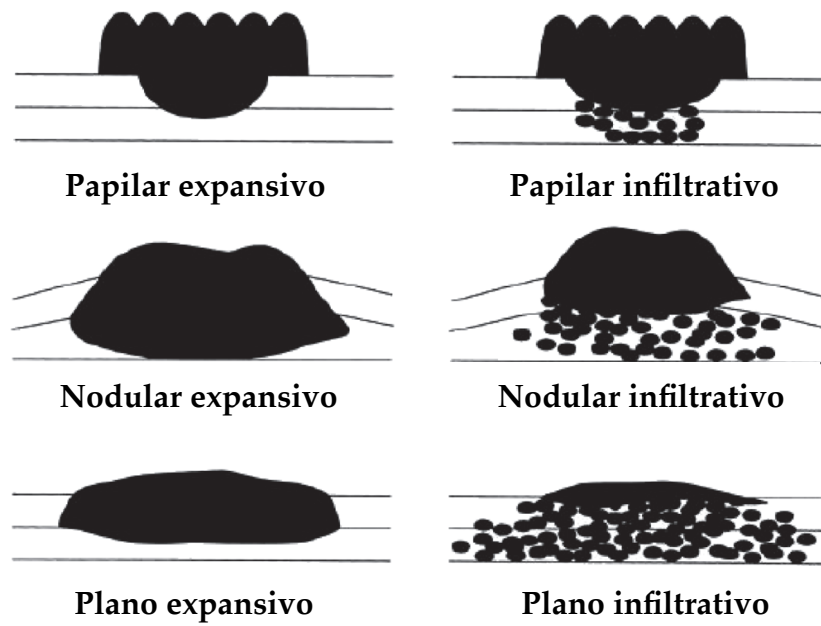


Figura 5. Diagrama de los tipos macroscópicos de cáncer de vesícula

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas son similares a un cólico biliar o a una colecistitis crónica, pero una gran mayoría se presentan asintomáticos. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal en cuadrante superior derecho, ictericia, náusea y pérdida de peso. En algunos casos se puede palpar una masa. Cuando hay presencia de manifestaciones clínicas es frecuente que sean ya estadios avanzados de la enfermedad.

Diagnóstico

En la mayoría de los casos el cáncer de vesícula se presenta como una entidad asintomática y sólo presenta síntomas cuando existe enfermedad avanzada. La sintomatología es la producida generalmente por una colelitiasis coexistente, es poco específica, usualmente tardía y confundible con otras afecciones más frecuentes como un cólico biliar o una colecistitis, lo que atrasa el diagnóstico.

La presencia de ictericia en estos casos (34% de los pacientes) es un indicador de enfermedad avanzada y determina un peor pronóstico. De estos pacientes tan solo un 7% presentarán enfermedad resecable.

Tras la sospecha clínica, la primera evidencia imagenológica de la lesión es casi siempre una ecografía abdominal, la cual puede dejar ver hallazgos clave para el reconocimiento de la enfermedad y contribuir a mejorar el pronóstico del paciente. Los expertos consideran que el principal factor de riesgo asociado es la colelitiasis, la cual causa una inflamación crónica de la pared vesicular que podría llevar a una displasia y eventualmente a la aparición del cáncer. Debido a que hay una muy alta prevalencia de colelitiasis en la población, su hallazgo por si solo no ayuda al diagnóstico precoz de la neoplasia.

Los estudios de imágenes fundamentales para llegar al diagnóstico adecuado de un cáncer de vesícula biliar son los siguientes:

a) Ultrasonografía (US):

Es la técnica más utilizada en el estudio preoperatorio por el rol diagnóstico en pacientes con dolor en hipocondrio derecho. La forma de presentación más frecuentemente descrita, tardía usualmente, es la masa heterogénea que reemplaza la vesícula, de bordes irregulares, con áreas de necrosis o calcificaciones en su interior. Tiende a ser una lesión hipoecogénica o isoecogénica con respecto al hígado, con irregularidad en el contorno principalmente secundario a la infiltración del tumor en el parénquima. Con esta forma de presentación (52.5% de los casos) debe buscarse si hay extensión directa al hígado o a la vía biliar y profundizar con una tomografía axial computada de abdomen para complementar el estudio y planificar la eventual cirugía.

Otro patrón ecográfico de presentación es el engrosamiento focal o difuso, el cual es el más difícil de diagnosticar por su inespecificidad (Figuras 6 y 7), presente en múltiples condiciones patológicas de la vesícula y extravesciculares.

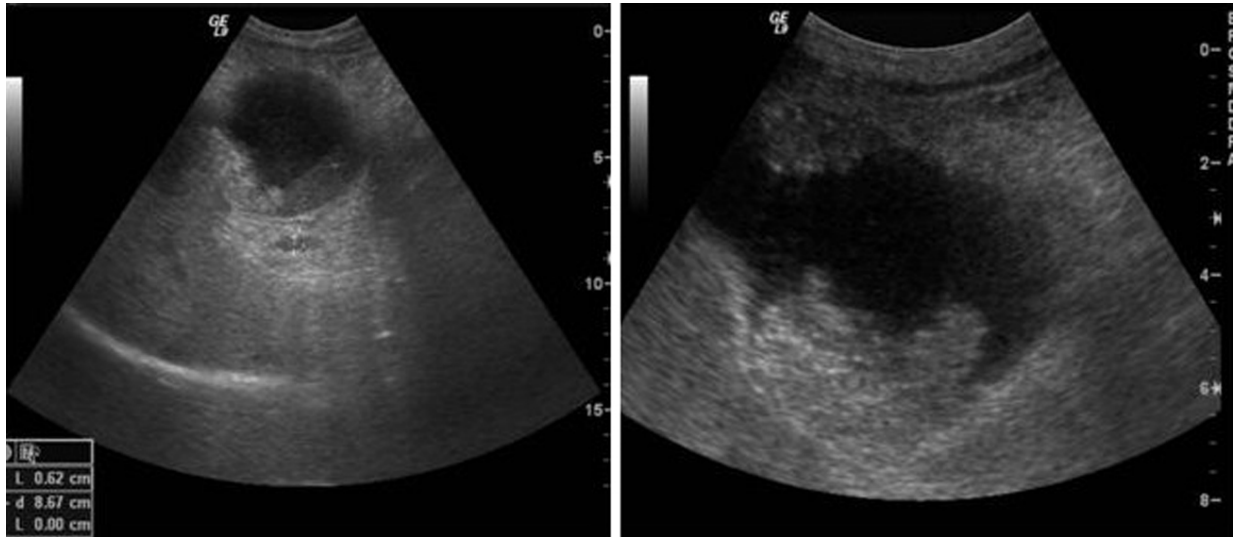


Figura 6. Cáncer de vesícula biliar en estadio T2. Imagen ecográfica de masa intraluminal polipoidea con engrosamiento focal de la pared vesicular.

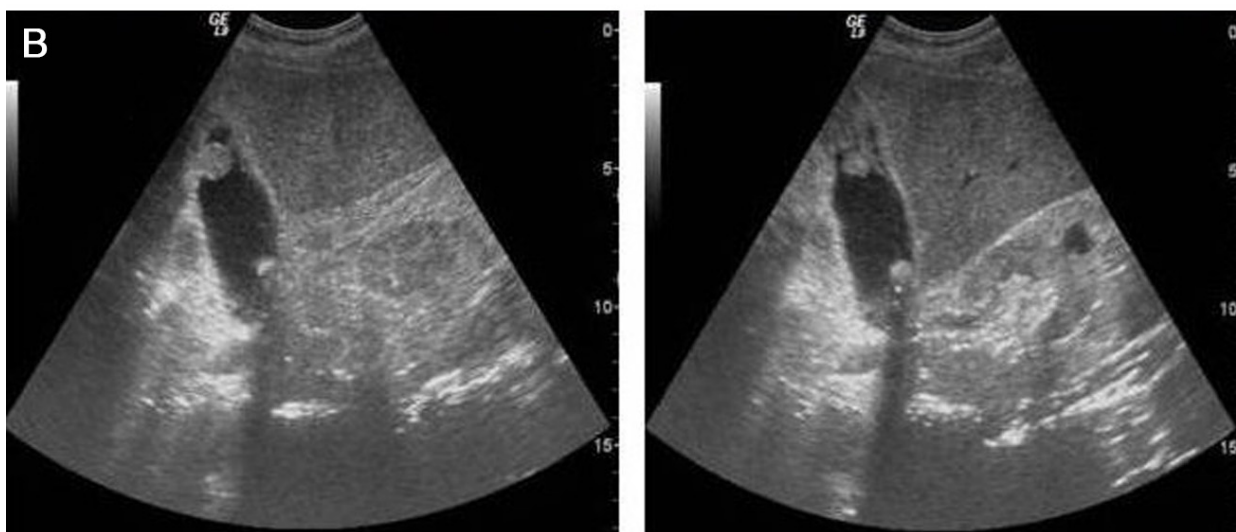


Figura 7. Cáncer de vesícula biliar in situ. Imagen ecográfica de masa intraluminal hiperecogénica con engrosamiento difuso de la pared.

Ante este hallazgo sugiere malignidad el engrosamiento irregular mayor a 12 mm, asimetría mural, la pérdida de interfase entre la vesícula y el hígado, presencia de calcificaciones en la pared, presencia de adenopatías y obstrucciones biliares. Este patrón ecográfico (25% de los casos) se puede ver tanto en estadios tempranos como en estadios más avanzados. Este patrón presenta una baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico, inclusive del cáncer avanzado (S: 85%), al no poder diferenciarla de una colecistitis crónica y al presentar limitaciones en la identificación de metástasis ganglionares o de diseminación peritoneal.

Un patrón ecográfico menos habitual (20% de los casos) es el de masa intraluminal mayor de 2 cm, aparenta un nódulo o pólipo homogéneo, bien definido, sin sombra posterior y fijado a la pared. Este estadio usualmente corresponde a lesiones tempranas. Un elemento fundamental de esta forma de presentación es que rápidamente se está volviendo una de las más frecuentes debido a los avances ecográficos, su generalización como primera prueba diagnóstica y a una amplia disponibilidad de servicios de salud en la población. Esto puede fuertemente influenciar el pronóstico de los pacientes con cáncer de vesícula pues se diagnosticarían más tempranamente.

b) Tomografía Computada (TC):

Presenta una mayor sensibilidad y especificidad, aunque es una técnica limitada en el diagnóstico y operador dependiente, puesto que su interpretación depende en gran parte de la experiencia del médico intérprete (Figura 8).



Figura 8. Cáncer de vesícula biliar demostrado por TAC en cortes axiales (a) y coronales (b) con medio de contraste. Se observa un engrosamiento mural hipodenso (flecha) que corresponde al carcinoma con invasión del hígado adyacente.

c) Resonancia magnética nuclear (RMN):

La resonancia magnética ha sido utilizada en el diagnóstico de múltiples enfermedades de la vesícula biliar y de las vías biliares. Sin embargo, la introducción de técnicas dinámicas de administración de contraste paramagnético han mejorado considerablemente las secuencias de colangiopancreatografía por resonancia (CRMN).

El cáncer aparece en la resonancia como una masa hipointensa o iso-intensa, como un engrosamiento en relación con el hígado en la secuencia T1 y en la secuencia T2 es usualmente hiperintensa y pobremente definida (Figura 9).

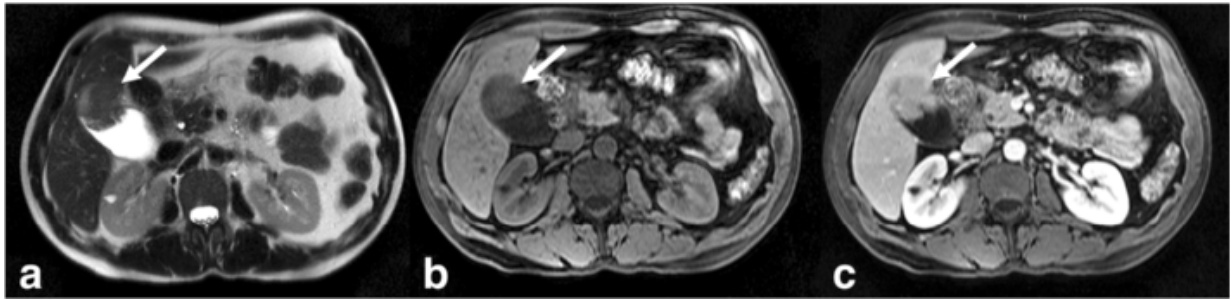


Figura 9. Cáncer de vesícula biliar que se origina del fondo (flecha). Se observa como una lesión iso e hiperintensa en la secuencia T2 y se observa hipointensa en secuencia T1. Tiene una franca avidéz por el gadolinio en la secuencia con medio de contraste.

En pacientes con ictericia, el estudio debe ser complementado con una colangiografía para evaluar la extensión tumoral en el hígado y en la vía biliar. De preferencia debe ser realizada por métodos no invasivos como la CRMN antes que una Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) o una Colangiografía Percutánea Transhepática (CPT). El alivio de la ictericia y del prurito constituyen un objetivo clave del tratamiento paliativo, lo que se logra colocando una sonda de drenaje biliar a través de una CPRE .

f) Marcadores tumorales:

Recientemente, algunos estudios demuestran que la expresión de CD34, CA15-3 y MIB-1 podrían ayudar a determinar factores pronósticos de la

enfermedad. Marcadores tumorales como el CA 19-9 pueden estar positivos y se asocian con transformación y proliferación de células neoplásicas. Por lo tanto, este marcador conlleva una peor sobrevida, aunque no es específico para el diagnóstico y se eleva en otras patologías neoplásicas .

Otro marcador tumoral es la sobreexpresión del gen p53, el mismo se encuentra aumentado en esta neoplasia y en displasias epiteliales de alto grado en comparación con lesiones benignas.

Otros marcadores como ADAM-17, EGFR, TGF- α también podrían tener un rol en el pronóstico. Sin embargo no hay un marcador específico patognomónico que brinde certeza del diagnóstico.

En fin, ante la sospecha diagnóstica se recomienda profundizar con estudios más avanzados para ratificar el diagnóstico, brindar una mejor caracterización de la lesión y valorar su resectibilidad. La tomografía axial es el método diagnóstico complementario, de elección, para la estadificación de la enfermedad y para la elaboración de una estrategia quirúrgica. El ultrasonido endoscópico es considerado, por otros expertos, como una modalidad definitiva por sí sola para el estadiaje de la neoplasia. La colangiopancreatografía por resonancia magnética es el estudio no invasivo de elección para caracterizar la afección de la vía biliar. En caso de ictericia por obstrucción de la vía biliar se recomienda el drenaje endoscópico preoperatorio antes que la resección quirúrgica de la lesión.

Estadificación

Una vez identificada y caracterizada la enfermedad se puso en evidencia, que a pesar de ciertas similitudes globales, existían discrepancias tangibles entre los resultados de pacientes de distintas partes del mundo. Entre algunas de estas similitudes caben recalcar que el 98% de estas lesiones corresponden a adenocarcinomas, la gran mayoría son invasoras al momento del diagnóstico, el tratamiento quirúrgico efectuado y el manejo multidisciplinario subsecuente. En un intento de estandarizar el manejo, resultado y pronóstico de los pacientes fue que se hizo un gran esfuerzo y se elaboró el sistema de estadiaje TNM de la American Joint Committee on Cancer, en su séptima edición del 2010. La misma clasificación se adjunta en la Tabla 2.

El estadiaje de la enfermedad es de suma importancia pues permite obtener una idea verosímil de la condición del paciente. Cada vez más hay evidencia de que la magnitud de la invasión tumoral afecta el resultado a largo plazo, debido a que se correlaciona con enfermedad residual local, en el hígado y en ganglios linfáticos. Muy claramente lo han demostrado varios autores Pawlik en el 2007, Fuks en el 2009, Butte en el 2010 y Lendoire en el 2012, la información se adjunta en la Tabla 3.

Tabla 2 - Sistema de clasificación y estadiaje del cáncer de vesícula biliar según la AJCC 7 edición (Sistema TNM)

Tumor Primario (T)			
TX: Tumor primario no valorable			
T0: No evidencia de tumor primario			
Tis: Carcinoma in situ			
T1a: Tumor invade la lámina propia			
T1b: Tumor invade la capa muscular			
T2: Tumor invade la capa muscular sin sobrepasar la serosa o sin invadir al hígado			
T3: Tumor perfora la serosa y/o invade al hígado y/o una otra estructura u órgano			
T4: Tumor invade la vena porta, la arteria hepática y/o dos o más estructuras u órganos			
Ganglios Linfáticos Regionales (N)			
NX: Ganglios no valorarles			
N0: Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales			
N1: Metástasis a ganglios en el conducto cístico, colédoco, arteria hepática o vena porta			
N2: Metástasis a ganglios periaórticos, pericavos, o en el tronco celiaco			
Metástasis a Distancia			
M0: Sin metástasis a distancia			
M1: Presencia de metástasis a distancia			
Estadiaje			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio IIIA	T3	N0	M0
Estadio IIIB	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4	N0-N1	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 3 - Presencia de enfermedad tumoral residual vs sobrevida a largo plazo

Autor	Enfermedad residual %	Hígado %	Ganglios positivos %	Sobrevida a 5 años
Pawlik, 2007	46	15	33	37
Fuks, 2009	56	-	13	15
Butte, 2010	50	20	35	30
Lendoire, 2012	42.9	35.7	10.7	7

Este sistema de estadiaje ha sido clave para la elaboración de adecuadas estrategias quirúrgicas. Además, se ha reportado consistentemente la incidencia de metástasis ganglionares ocultas para cada estadio, las cuales deben ser también parte del objetivo primordial en la resección quirúrgica. Para estadios T1a se encuentran de 0 a 2.5% de casos con metástasis ganglionares, para T1b se encuentran de 15 a 25% de casos con metástasis ganglionares, para T2 se encuentran de 30 a 50% de casos con metástasis ganglionares, para estadios T3 se encuentran de 45 a 75% de casos con metástasis ganglionares, para estadios T4 se encuentra en más del 85% de casos con metástasis ganglionares.

Evidencia Actual en el Manejo Quirúrgico

En pacientes con cáncer de vesícula resecable cuanto más radical pueda ser la cirugía mejor el pronóstico del paciente, lastimosamente la cirugía radical a este nivel usualmente se alcanza en menos del 20% de los casos. Además técnicas recomendadas como la resección hepática y la linfadenectomía no se realizan de rutina, hoy en día. Varias series clásicas del manejo quirúrgico del cáncer de vesícula reportan tan sólo una adecuada resección hepática en un 9% y una adecuada linfadenectomía en un 5%. No se debe omitir la controversia que siempre viene adjunta a esta información, por ejemplo cual debe ser la extensión de la resección hepática, la extensión de la linfadenectomía, el uso de puertos de laparoscopia, resección asociada de la vía biliar, selección de pacientes que se beneficiarán en caso de persistencia de enfermedad.

A pesar de que el tratamiento quirúrgico es el pilar fundamental para una larga sobrevida del paciente, el mismo no está exento de riesgos y más aún en caso de tener que realizar procedimientos radicales, hepatectomía, linfadenectomía, o cualquier otra resección asociada como del colédoco, intestino delgado, colon, etc. Se considera que la morbilidad de la cirugía del cáncer de vesícula biliar ronda del 23 al 73% y la mortalidad ronda del 5 al 8%. Claramente se ha documentado, en caso de encontrar una vesícula biliar con sospecha de cáncer, se debe evitar la apertura incidental intraabdominal de la misma, pues empeora el pronóstico del paciente. Toda lesión sospechosa debe examinarse

fuera de la cavidad peritoneal para ratificar o rectificar la estrategia quirúrgica en el momento. En caso de alta sospecha de malignidad, se debe remitir una biopsia por congelación la cual ayuda en el 75% de los casos, la visualización directa de la lesión por el cirujano tiene una alta tasa de falso negativo.

Clásicamente se considera la colecistectomía como tratamiento adecuado para los pacientes con tumores T1a. Para otros casos donde la enfermedad se encuentra menos confinada, la cirugía radical ha demostrado un incremento en la supervivencia en estos pacientes. Lamentablemente en un ensayo clínico realizado en los Estados Unidos de América, en los casos diagnosticados preoperatoriamente y sometidos a cirugía, sólo se logró alcanzar la intervención planeada en el 2% de los pacientes.

En los casos de cáncer de vesícula biliar incidental donde el paciente califica para el procedimiento radical, para lograr la mejor sobrevida posible, los expertos recomiendan y emplean sistemáticamente la resección radical de segmentos IVb/V con 3 cm de margen y linfadenectomía, como se puede ver en la Tabla 4.

Si la condición del paciente lo permite se pueden hacer resecciones mucho mayores. Ya esto fue publicado en un ensayo clínico multicéntrico alemán por Goetze en el 2008, donde el énfasis fueron las lesiones catalogadas como T2.

Tabla 4 - Sobrevida a 5 años acorde con el estadio y con el tipo de cirugía realizada

Autor	T1a CL	T1b CL	T2 CL	T2 CR
Fong, 1993	-	-	20%	60%
Fong, 2000	-	-	19%	61%
Waghlikar, 2002	100%	41.67%	-	-
Foster, 2007	100%	50%	38%	78%
Chijiwa, 2007	-	-	17%	75%

CL: Colectectomía Laparoscópica CR: Cirugía Radical

En el mismo estudio se demostró un incremento significativo de la sobrevida a largo plazo entre menos enfermedad residual. Sin embargo, hay evidencia que para lesiones muy tempranas como un estadio Tis o T1a, una colectectomía simple puede ser suficiente. Se considera que una de las ventajas técnicas de ésta modalidad radical sobre la resección simple es la eliminación de micrometástasis ubicadas en el territorio de la vena cística. Un factor pronóstico, por ende, es la magnitud de la invasión de la pared vesicular brindada por el estadio T, la cual se correlaciona con la cantidad de enfermedad residual, como se logra ver en la Tabla 5.

Tabla 5 - Incidencia de enfermedad residual en cáncer de vesícula incidental según el grado de invasión tumoral (T)

	T1b (1)	T2 (13)	T3 (14)
Infiltración hepática	0	0	10
Invasión ganglionar	0	1	2
Puertos positivos	0	0	1

También, alguna evidencia se ha publicado con respecto a la ubicación anatómica del cáncer de vesícula biliar y su pronóstico a largo plazo tras el tratamiento quirúrgico; en general lo único que los expertos han logrado recomendar, es que si la lesión está sobre la superficie peritoneal la cirugía no necesariamente debe ser tan radical, pero si la lesión está sobre la superficie hepática entonces se debe ser muy agresivo.

En caso de que el diagnóstico de cáncer de vesícula sea por motivo del resultado del análisis histopatológico de la pieza extraída, implica que la mayoría de las veces corresponde a lesiones tempranas. En este caso se recomienda una re-resección radical en un segundo tiempo quirúrgico desde los estadios T1b a T3, en un período de 10 días a 3 meses tras la primera cirugía.

El otro problema del cáncer de vesícula biliar incidental es la presencia de metástasis ganglionares ocultas, cuya tasa va de un 10 a un 45%, según Pawlik en su ensayo publicado en el 2007. En este mismo estudio se concluyó que la linfadenectomía sí podría disminuir la recurrencia local de la enfermedad. Otro estudio demostró que la resección quirúrgica radical sin linfadenectomía no mejora la sobrevida comparada con una colecistectomía simple.

La linfadenectomía recomendada usual está confinada a resecar los ganglios N1 ubicados en el cístico, pericoledociano, periarterial y periportal del ligamento hepatoduodenal, a partir de los estadios T1b en adelante.

Recientemente se ha puesto en evidencia alguna correlación entre el número de ganglios extirpados y una mayor sobrevida libre de enfermedad, considerándose que el mínimo de ganglios a extirpar debe ser de 6 en cada paciente. Otras linfadenectomías son muy pocas recomendadas por los expertos, no se ha logrado demostrar una mayor sobrevida a largo plazo, como se puede ver en la figura 10.

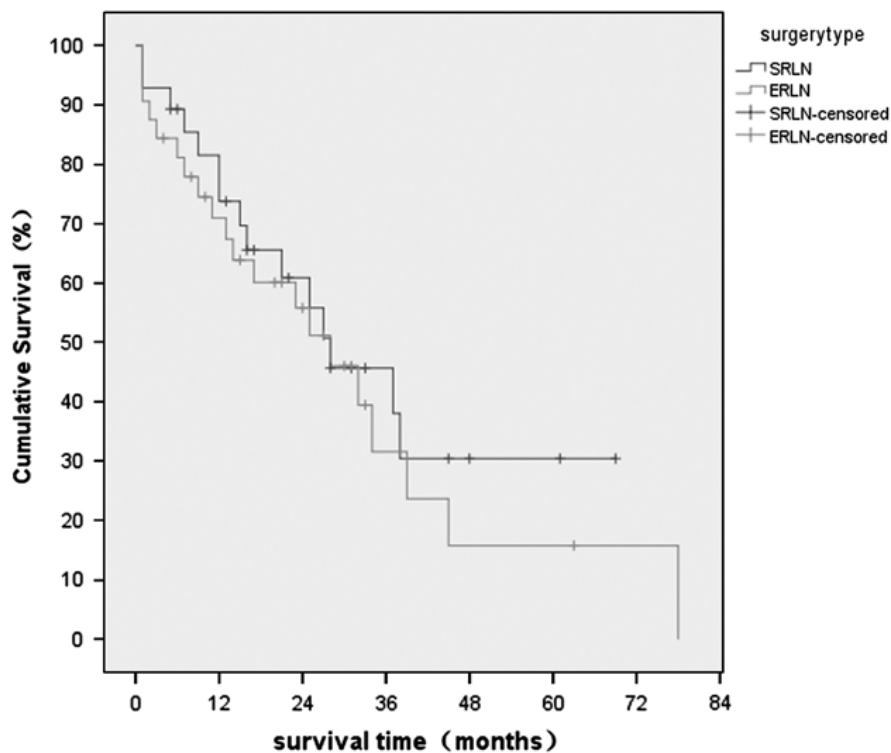


Figura 10. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida de pacientes con metástasis a ganglios de barrera N2 operados. No hubo diferencia significativa entre la linfadenectomía estándar y la extendida.

La colecistectomía laparoscópica en manos expertas y la resección de los puertos de laparoscopia solamente tiene importancia en la estadificación de la enfermedad, no alteran la sobrevida del paciente y menos aún si ya éste tiene implantes peritoneales diseminados.

La resección rutinaria de la vía biliar no ha mostrado beneficio en facilitar la resección de metástasis ganglionares, y más importante aún, no ha mostrado beneficio en la sobrevida a largo plazo. Aunado a estos dos puntos, indeleble es la morbilidad asociada con el procedimiento. Los expertos sí recomiendan revisar cuidadosamente el margen del conducto cístico, invasión positiva por enfermedad a este nivel es indicación absoluta de resección de la vía biliar.

Otro autor que muy adecuadamente demuestra la correlación entre el estadiaje de la enfermedad tumoral, tratamiento quirúrgico radical y sobrevida a largo plazo fue He en su publicación de 2015. Se anexan las curvas de Kaplan-Meir a continuación (Figuras 11, 12, 13, 14, 15).

Se pone en evidencia que aún en lesiones estadio III, en especial los IIIA, las resecciones radicales deben ser el objetivo primordial.

En general se han demostrado varios factores pronósticos con una correlación directa con la sobrevida global y con la sobrevida libre de enfermedad, en pacientes tratados con resecciones radicales. Múltiples expertos han documentado que estos factores pronósticos tienen una estrecha relación con la extensión de la invasión tumoral al momento de la cirugía. Se mencionan que el estadio T, el estadiaje por TNM, la presencia de metástasis ganglionares y la presencia de enfermedad residual en la pieza histopatológica son los elementos más relevantes.

Piccolo en su publicación de 2014 incentiva la resección radical siempre que la misma sea posible, a pesar de la existencia de invasión ganglionar avanzada periaórtica. Esta misma condición metastásica avanzada no se ha demostrado como un factor pronóstico independiente. La sobrevida a 5 años en general para pacientes sin metástasis ganglionares es del 72%, en pacientes con metástasis a ganglios sin invasión periaórtica es del 31%, en pacientes con metástasis a ganglios con invasión periaórtica es del 24%.

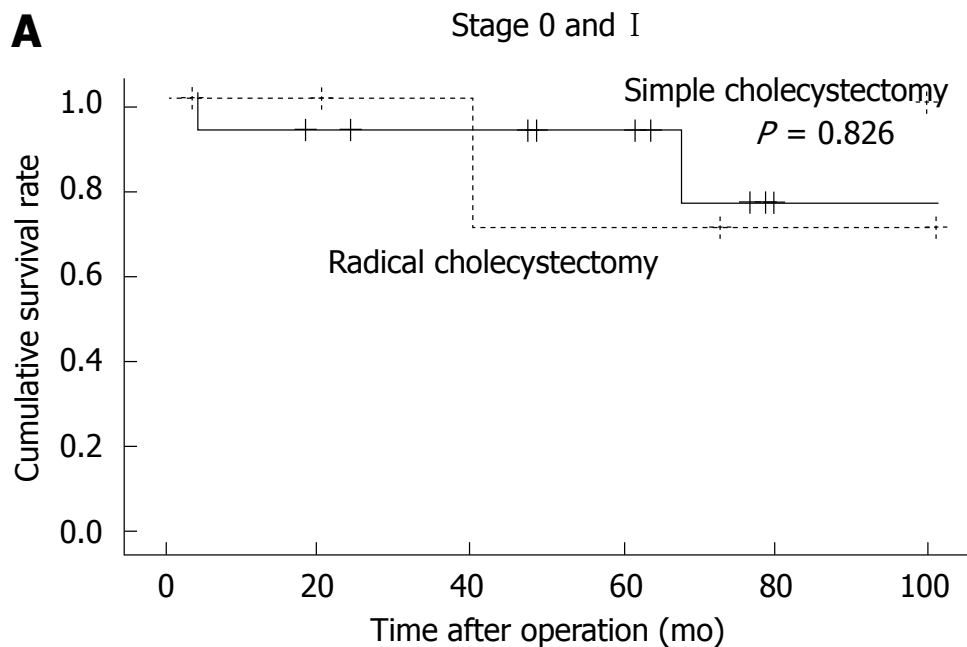


Figura 11. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida de pacientes en correlación con el procedimiento quirúrgico realizado para estadíos 0 y I de enfermedad.

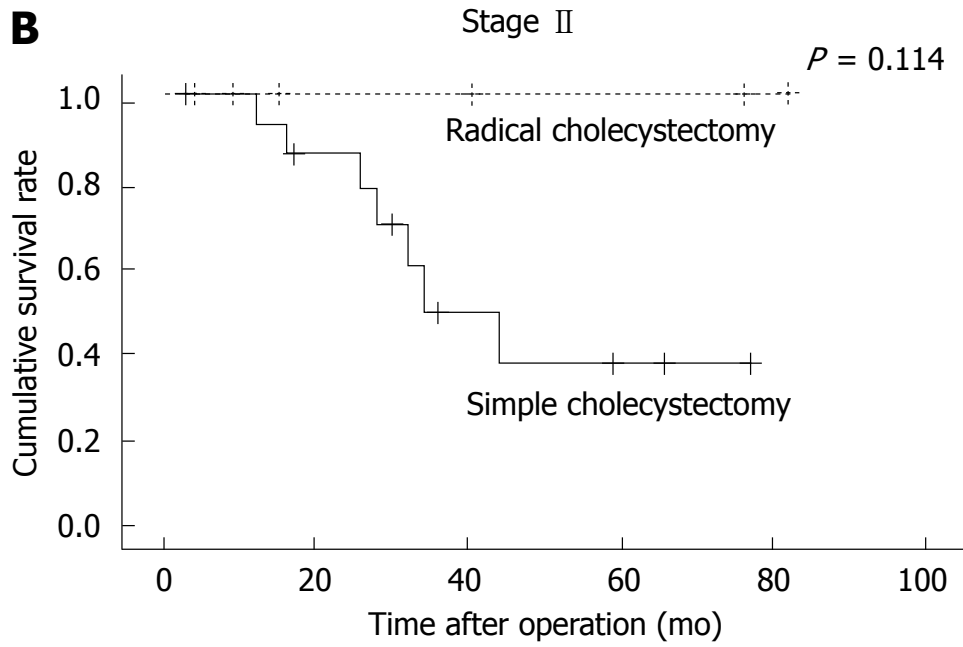


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia de pacientes en correlación con el procedimiento quirúrgico realizado para estadios II de enfermedad.

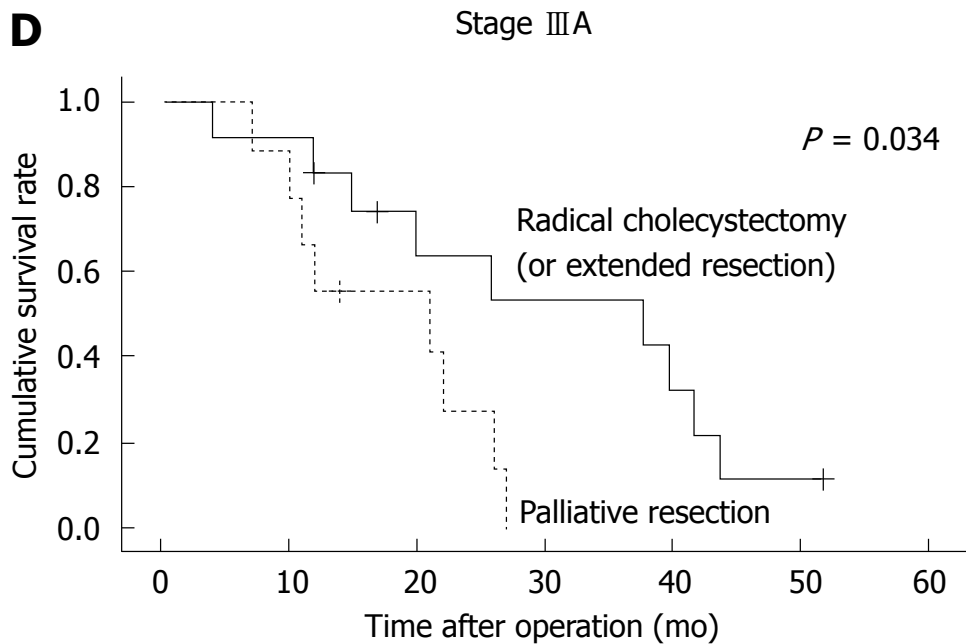


Figura 13. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia de pacientes en correlación con el procedimiento quirúrgico realizado para estadios IIIA de enfermedad.

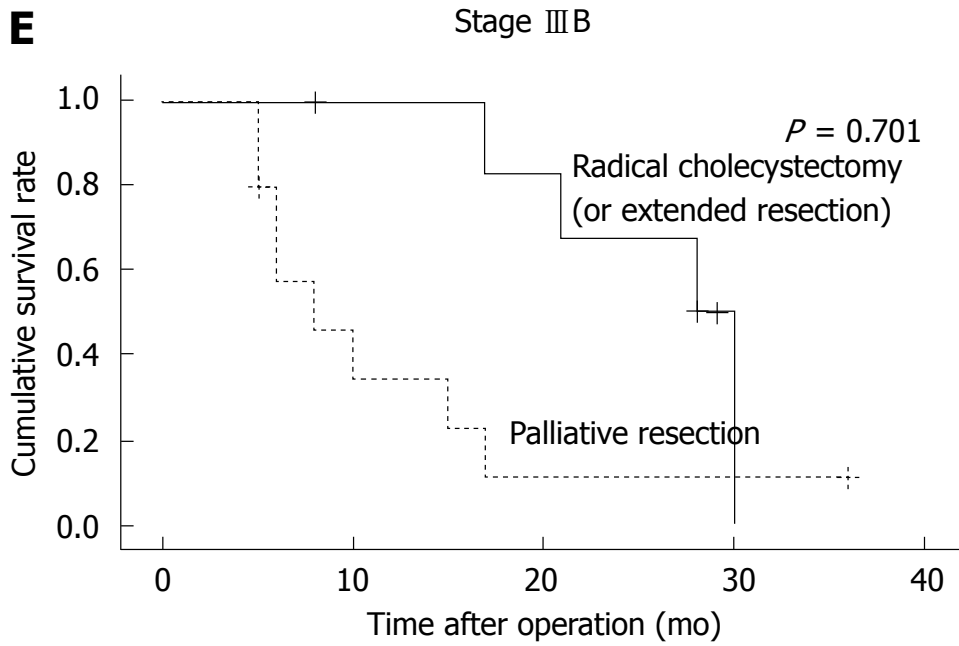


Figura 14. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida de pacientes en correlación con el procedimiento quirúrgico realizado para estadios IIIB de enfermedad.

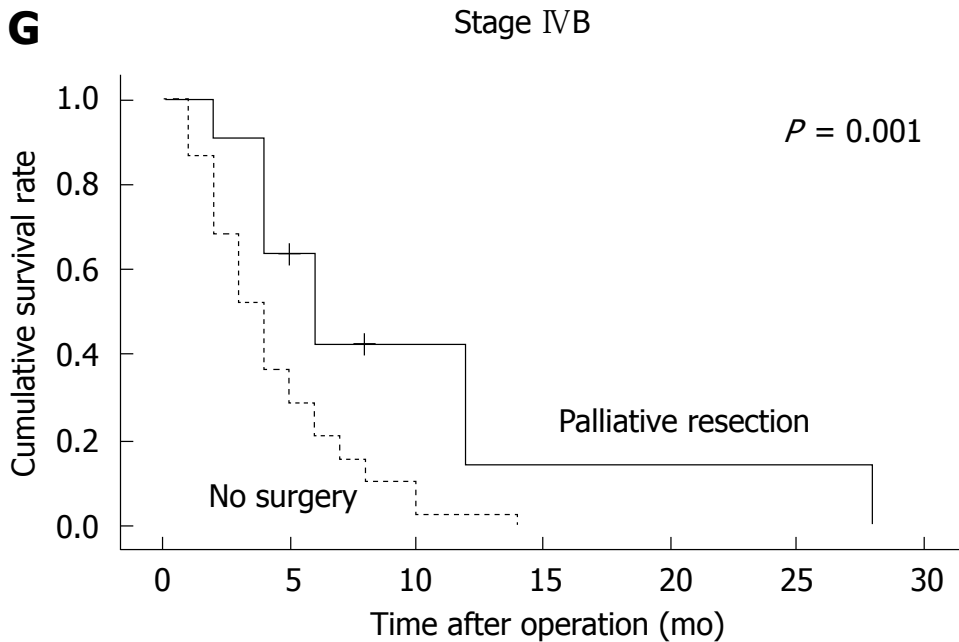


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida de pacientes en correlación con el procedimiento quirúrgico realizado para estadios IVB de enfermedad.

Un elemento que se ha utilizado para distintos tipos de cáncer y evaluar el pronóstico a largo plazo es el Puntaje Pronóstico de Glasgow. El mismo se ha utilizado para evaluar la evolución del cáncer de colon, gástrico, de vejiga urinaria, renal, de pulmón, etc. También se ha demostrado una correlación entre este puntaje como factor pronóstico e independiente a largo plazo tras la resección quirúrgica.

Con respecto a otras modalidades de tratamiento, no se ha demostrado en la actualidad esquema alguno de quimioterapia adyuvante para el cáncer de vesícula que sea de gran beneficio. La combinación quimioterapia + radioterapia tampoco ha sido totalmente efectiva. No obstante, cada vez hay más reportes de casos con resultados favorables a largo plazo con el uso combinado de gemcitabina y cisplatino. Tanto así que la actualización en el 2015 de las guías de manejo de cáncer de la vía biliar de la Sociedad Japonesa de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática recomiendan el uso de gemcitabina y cisplatino como primera línea de tratamiento quimioterapéutico para pacientes con cáncer de la vía biliar irresecable que se encuentran en adecuada condición clínica.

Nuevos Algoritmos

Los siguientes algoritmos de manejo de pacientes son recomendados en consenso por expertos de Italia, publicados por Cavallaro en el 2014 (Figuras 16 y 17).

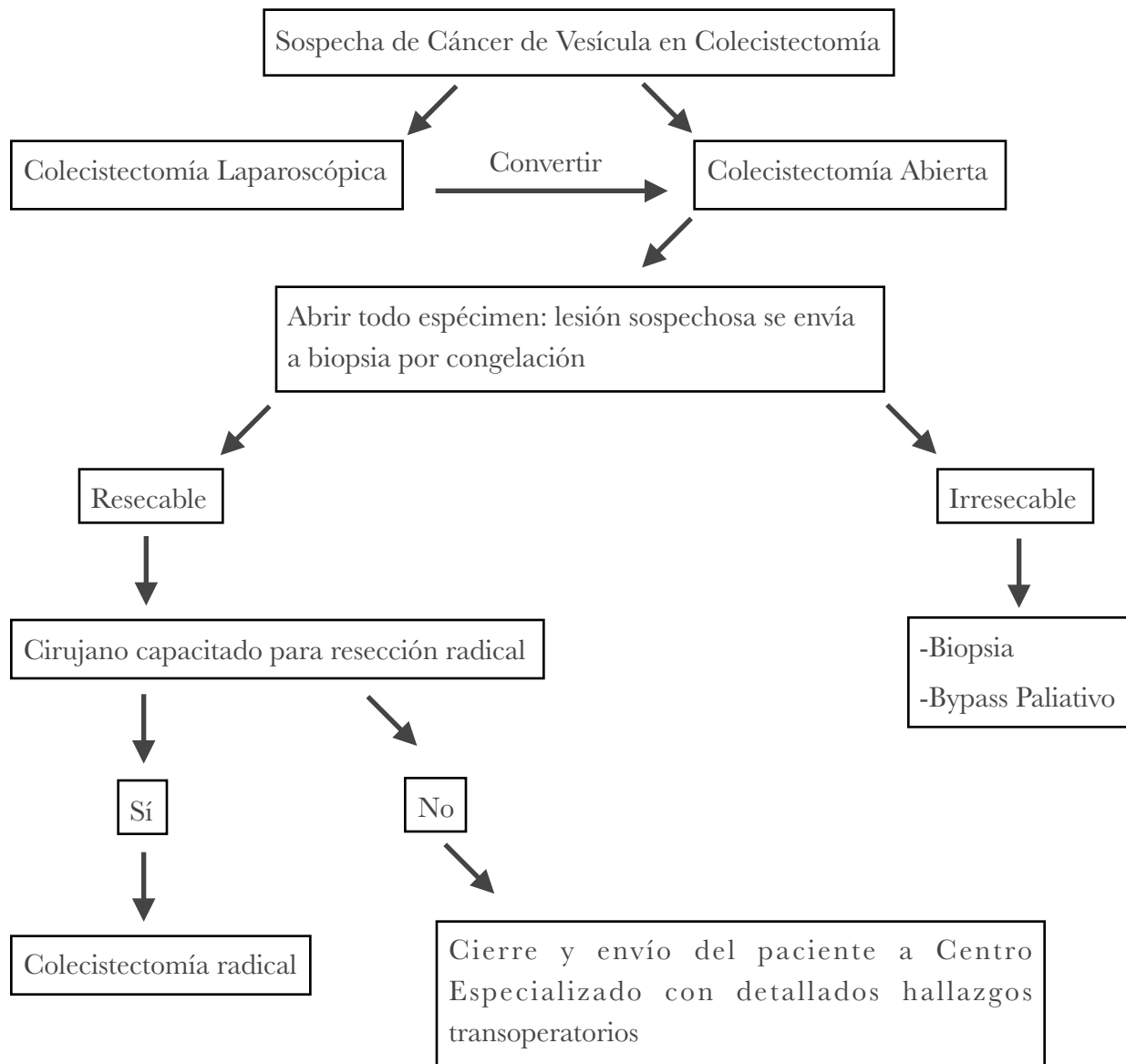


Figura 16. Algoritmo de Tratamiento en Caso de Sospecha y Hallazgo Transoperatorio de Neoplasia.

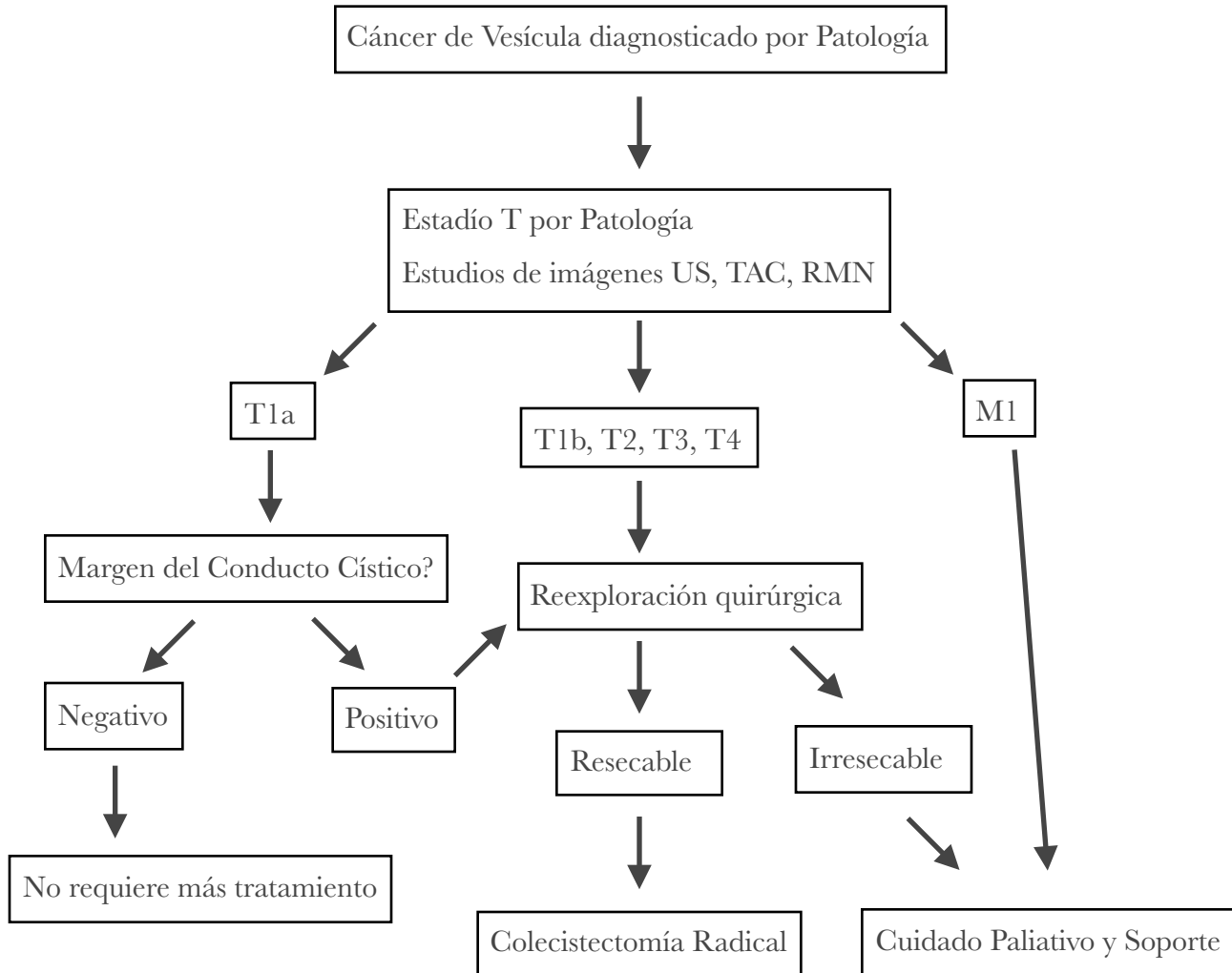


Figura 17. Algoritmo de Tratamiento en Caso de Neoplasia Diagnosticada por Patología Acorde con su Estadío T.

Pronóstico con la Evidencia Actual

Los esfuerzos en investigación, métodos de diagnóstico, estadificación de la enfermedad, desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas han contribuido a prolongar la sobrevida. Los reportes clásicos de sobrevida para el cáncer de vesícula han variado enormemente en la actualidad. La tasa de supervivencia de menos del 5% a 5 años plazo, con una sobrevida promedio de 3 a 11 meses, sólo es la regla para casos con enfermedad muy avanzada como en estadíos III o IV.

La mejoría en el diagnóstico, abordaje y tratamiento de estos pacientes ha conseguido una elevación en la sobrevida para varios estadíos de la enfermedad.

Para los estadíos Tis y T1a tratados con colecistectomía simple tienen una sobrevida a 5 años plazo del 100% de pacientes.

Para los estadíos T1b que usualmente tienen metástasis ocultas ganglionares en un 20%, enfermedad residual en el lecho hepático en un 10%, tratados con colecistectomía y resección radical con 3 cm de margen hepático de los segmentos IVb y V y linfadenectomía, tienen una sobrevida a 10 años del 75% los que recibieron colecistectomía simple vs 100% los que recibieron la cirugía radical.

Para los estadíos T2 tratados quirúrgicamente tienen una sobrevida a 5 años del 10 - 61% los que recibieron una colecistectomía simple vs 54 - 100 % los que recibieron la cirugía radical.

Actualidad del Ejercicio Profesional en el Hospital R. A. Calderón Guardia

En el Servicio de Cirugía General y Oncología Quirúrgica del Hospital Rafael Angel Calderón Guardia se documentaron, del año 2010 al 2014, un total de 26 casos operados de cáncer de vesícula.

Acorde con la estadística recogida, 2 de los casos eran pacientes de género masculino y 24 pacientes eran de género femenino. Durante los años de 2013 y 2014 hubo una mayor incidencia de estos casos - 17 versus 9 pacientes - en comparación con los otros años. Se halló que la edad usual de presentación fue entre la quinta y sexta década de vida, con una edad promedio de 65 años.

Durante los años del 2010 y 2011, la mayoría de los diagnósticos fueron tardíos, en estadios avanzados de la enfermedad, con diagnósticos postoperatorios histopatológicos de T3 y T4. Luego se demostró una marcada diferencia, a partir del año 2013, donde la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados histopatológicamente en estadios tempranos de T1 o T2. Esto permitió que en estos casos se complementará el tratamiento quirúrgico con una segunda intervención radical que incluyó bisegmentectomía con linfadenectomía, lo cual mejoró notablemente la sobrevida de estos pacientes.

Algoritmos de Tratamiento Quirúrgico del Hospital R. A. Calderón Guardia

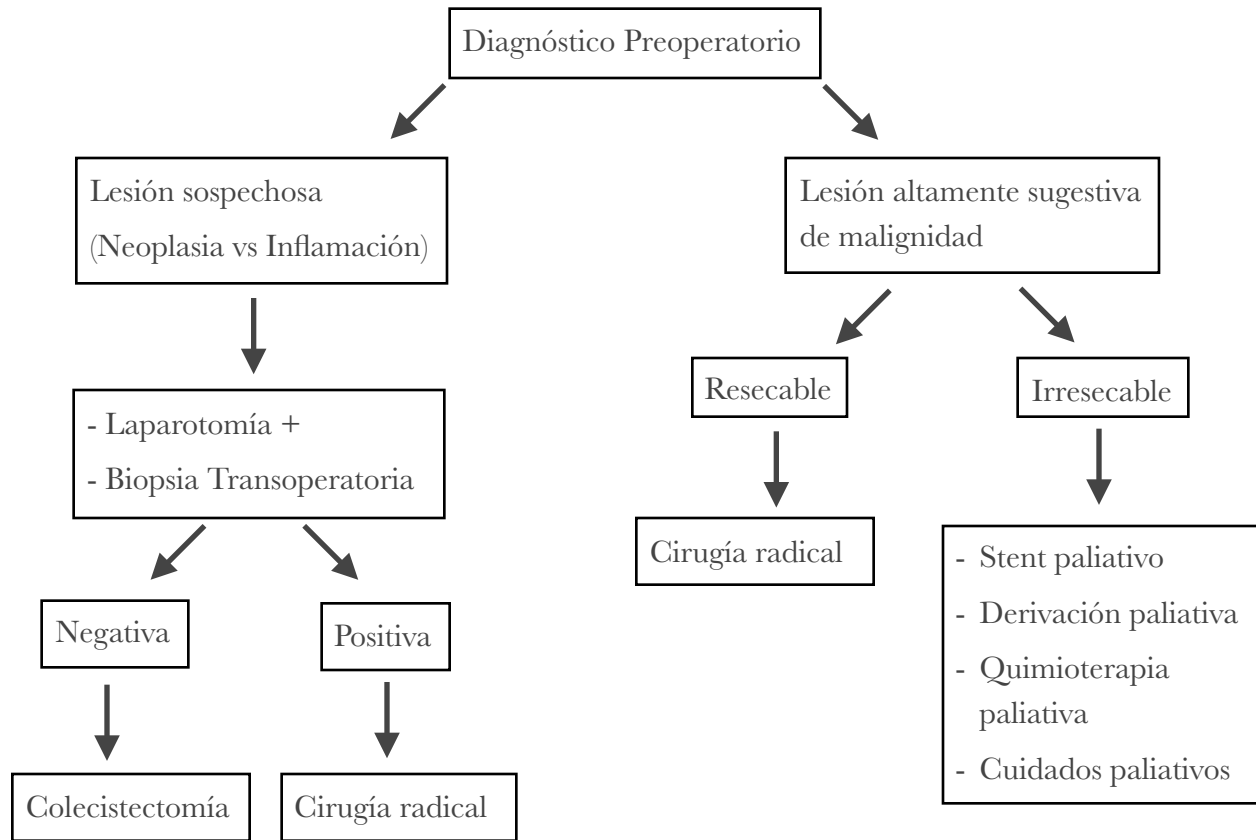


Figura 18. Algoritmo de Tratamiento en Caso de Neoplasia Diagnosticada Preoperatoriamente. Cirugía radical: Colecistectomía + bisegmentectomía hepática IVb/V + linfadenectomía.

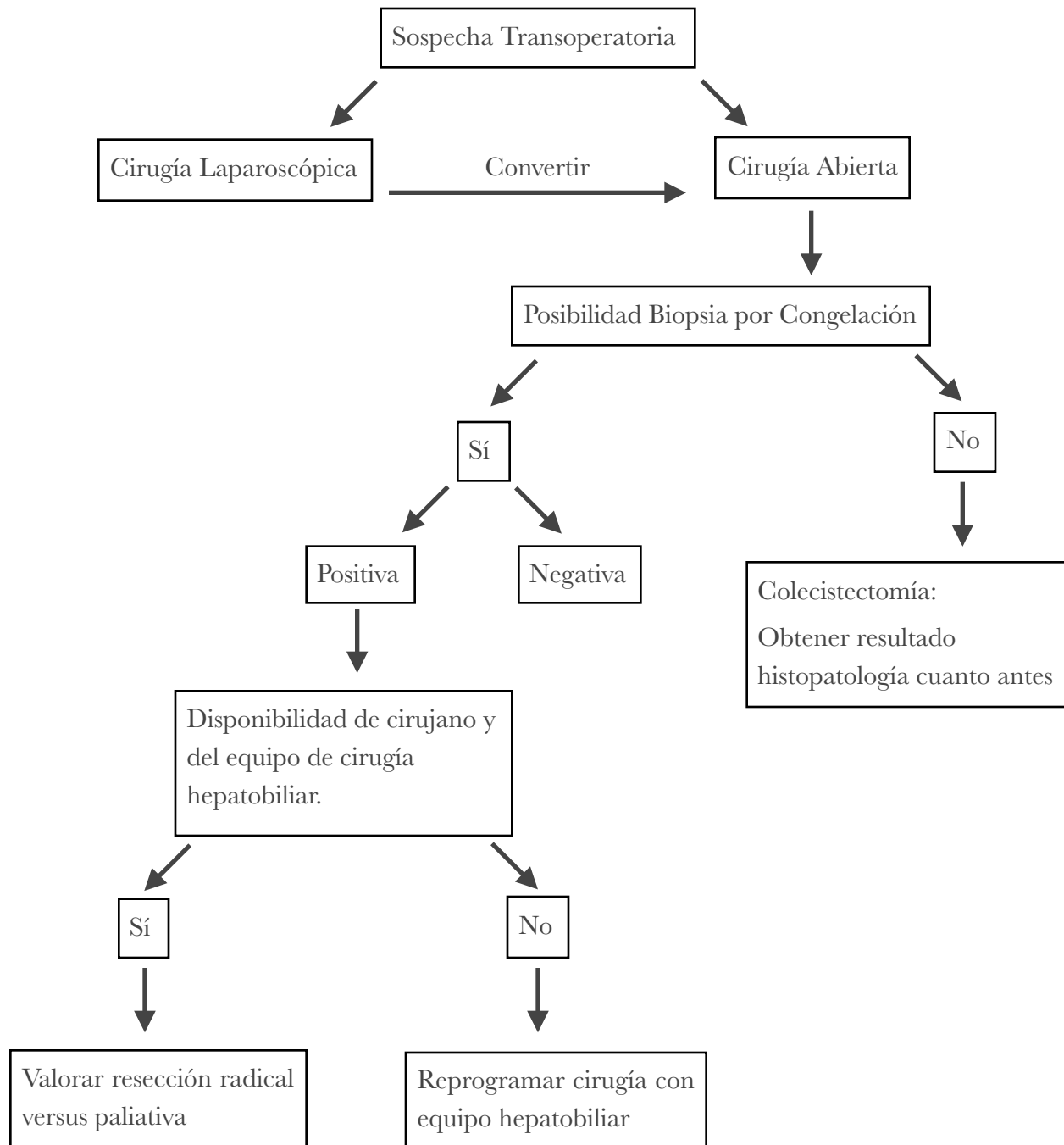


Figura 19. Algoritmo de Tratamiento en Caso de Sospecha de Neoplasia Incidental Transoperatoria.

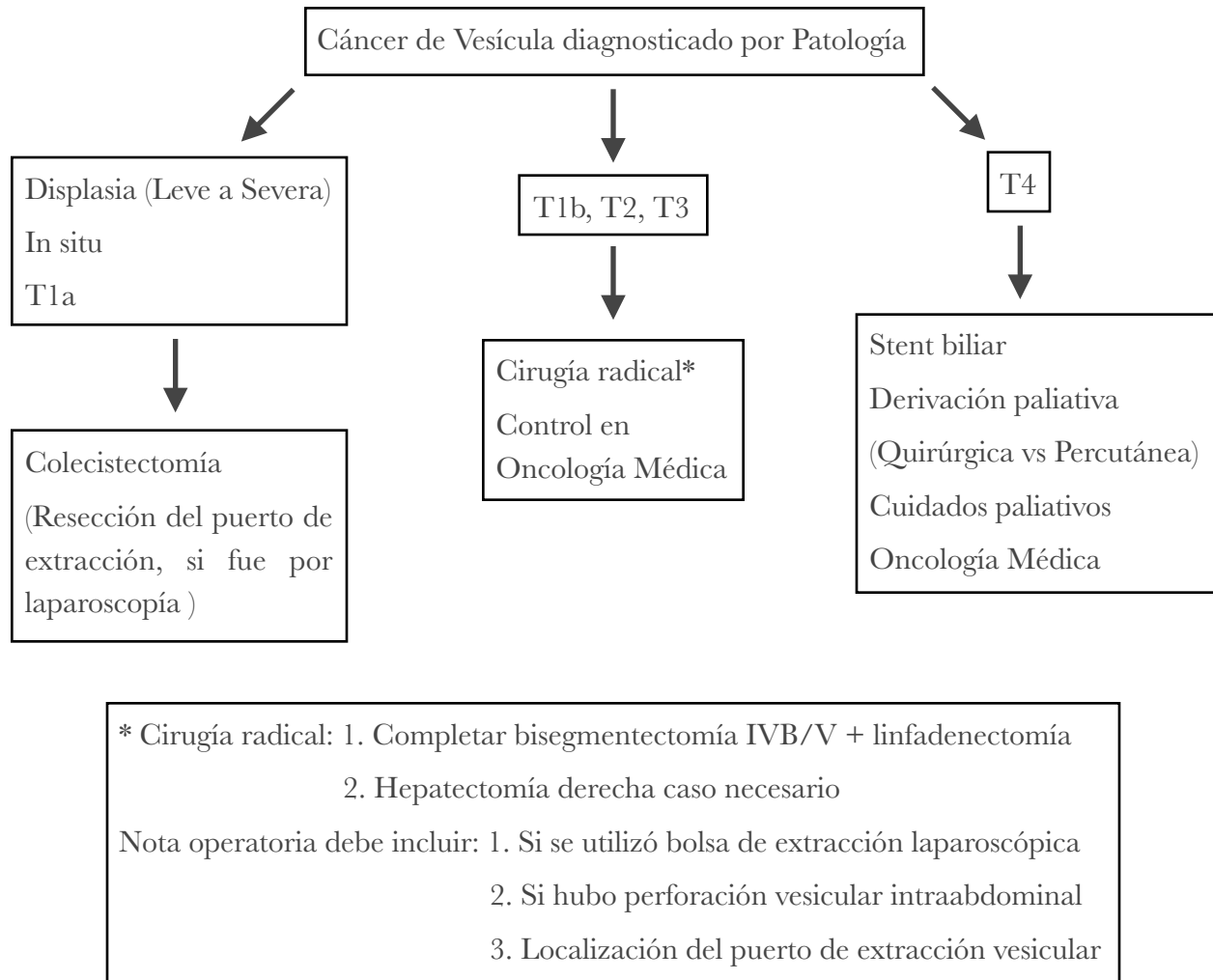


Figura 20. Algoritmo de Tratamiento en Caso de Neoplasia Diagnosticada Postoperatoriamente.

Temas de Investigación para el Futuro

Un elemento clave es poder lograr establecer factores o marcadores pronósticos útiles para elaborar un adecuado plan de tratamiento según cada caso clínico.

Otro elemento controversial en donde múltiples autores coinciden es dilucidar para cada estadio T cual debería ser la magnitud de la cirugía radical, aunado a la extensión de la resección hepática y a la extensión de la linfadenectomía.

No hay evidencia significativa ni a favor ni en contra sobre el uso de laparoscopia y de los puertos de acceso. Muchos expertos brindan la recomendación del riesgo teórico de diseminación peritoneal mediante estas técnicas y evitan su uso, otros autores consideran estas técnicas como seguras.

La selección de pacientes que se beneficiarán en caso de persistencia de enfermedad es otro factor clave controversial. Algunos autores recomiendan una respiración quirúrgica tan pronto como a los 10 días post primera cirugía, otros recomiendan ser más selectivos y esperar hasta un período de 3 meses.

Actualmente el consenso es el tratamiento quirúrgico como única medida que realmente favorece la supervivencia de los pacientes. Queda mucho por

investigar en el ámbito de adyuvancia con quimio y radioterapia. Los indicios sobre la efectividad de la gemcitabina + cisplatino son, para efectos prácticos, rudimentarios aún.

Conclusiones

El carcinoma de vesícula biliar incidental generalmente se diagnostica en etapas más tempranas y por ende conlleva un mejor pronóstico que su contraparte no incidental.

La colecistectomía laparoscópica no afecta el pronóstico si se utiliza de forma adecuada, sin apertura incidental del saco vesicular y utilización de bolsas de extracción laparoscópica.

La colecistectomía simple es un tratamiento adecuado y suficiente para estadíos tempranos de la enfermedad tales como los Tis y T1a. Cualquier otro estadio de enfermedad a partir de T1b requiere colecistectomía radical con resección de 3 cm de margen hepático o segmentectomía IVB y V, linfadenectomía pericoledociana, periportal y del ligamento hepatoduodenal, con el fin de intentar una resección R0, sin enfermedad microscópica residual.

Estadíos T2, T3 requieren colecistectomía radical con bisegmentectomía hepática IV B y V, y linfadenectomía, para mejorar la sobrevida a 5 años.

Resección del colédoco y de los conductos biliares hepáticos se recomienda únicamente en caso de existir un margen positivo del conducto cístico.

Resecciones mucho más complejas, de hígado y de otros órganos, se pueden realizar con el fin de alcanzar una resección R0, siempre que el paciente lo permita.

Bibliografía

1. Gil L, Lendoire J, Duek F, Quarin C, Garay V, Raffin G, Rivaldi M, Imvertarza O. Cirugía radical en el cáncer de vesícula incidental: valor del hallazgo de enfermedad residual en el estudio histopatológico diferido. *Cirugía Española*. 2014; 92(3):168-174.
2. Zevallos M C, Ruiz L MJ, Gonzalez V FM, Alarcon S F, Pastor Q F, García M V. Hallazgos ecográficos asociados al cáncer de vesícula biliar. *Cirugía Española*. 2014; 92(5):348-355.
3. He XD, Li JJ, Liu W, Qu Q, Hong T, Xu XQ, Li BL, Wang Y, Zhao HT. Surgical procedure determination based on tumor-node-metastasis staging of gallbladder cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(15):4620-4626.
4. Niu GC, Shen CM, Cui W, Li Q. Surgical Treatment of Advanced Gallbladder Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2015; 38(1):5-10.
5. Lee H, Choi DW, Park JY, Youn S, Kwon W, Heo JS, Choi SH, Jang KT. Surgical Strategy for T2 Gallbladder Cancer According to Tumor Location. *Annals of Surgical Oncology*. Published online: December 18th 2014.

6. Yi X, Long X, Zai H, Xiao D, Li W, Li Y. Unsuspected gallbladder carcinoma discovered during or after cholecystectomy: focus on appropriate radical re-resection according to the T-stage. *Colin Transl Oncol.* 2013; 15:652-658.
7. Garg P, Pandey D, Sachdeva S. Preventive cholecystectomy for gallbladder cancer in high-risk groups: primary or secondary prevention. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2014; 26:1439-1443.
8. Rakic M, Patrlj L, Kopljar M, Klicek R, Kolovrat M, Loncar B, Busic Z. Gallbladder Cancer. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition.* 2014; 3(5):221-226.
9. Ausania F, Tsirlis T, White SA, French JJ, Jacques BC, Charnley RM, Manas D. Incidental pT2-T3 gallbladder cancer after a cholecystectomy: outcome of staging at 3 months prior to a radical resection. *HPB.* 2013; 15:633-637.
10. Cavallaro A, Piccolo G, Di Vita M, Zanghi A, Cardi F, Di Mattia P, Barbera G, Borzi L, Panebianco V, Di Carlo I, Cavallaro M, Cappellani A. Managing the incidentally detected gallbladder cancer: Algorithms and Controversies. *International Journal of Surgery.* 2014; 12: S108-S119.

11. Miyazaki M et al. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3rd english edition. Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences. 2015; 22:181-196.

12. Yoshimoto H et al. Updated clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers: revision concepts and major revised points. Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences. 2015; 22:274-278.

13. Hayama S, Hirano S, Sato N, Ebihara Y, Kurashima Y, Murakami S, Tamoto E, Nakamura T, Matsumoto J, Tsuchikawa T, Tanaka E, Shichinohe T. Surgical resection of solid gallbladder adenocarcinoma presenting as a large mass: report of a case. World Journal of Surgical Oncology. 2015; 13:29-34.

14. Goetze TO, Paolucci V. The prognostic impact of positive lymph nodes in stages T1 to T3 incidental gallbladder carcinoma: results of the German Registry. Surgical Endoscopy. 2012; 26: 1382-1389.

15. Shiba H, Misawa T, Fujiwara Y, Futagawa Y, Furukawa K, Haruki K, Iwase R, Iida T, Yanaga K. Glasgow prognostic score predicts outcome after surgical resection of gallbladder cancer. World Journal of Surgery. Published online: October 28th 2014.

16. Shibata K, Uchida H, Iwaki K, Kai S, Ohta M, Kitano S. Lymphatic Invasion: an important prognostic factor for stages T1b-T3 gallbladder cancer

and an indication for additional radical resection of incidental gallbladder cancer. *World Journal of Surgery*. 2009; 33:1035-1041.

17. Tian YH, Ji X, Liu B, Yang GY, Meng XF, Xia HT, Wang J, Huang ZQ, Dong JH. Surgical treatment of incidental gallbladder cancer discovered during or following laparoscopic cholecystectomy. *World Journal of Surgery*. Published online: November 18th 2014.

18. Pawlik TM, Gleisner AL, Viganò L, Kooby D, Bauer T, Frilling A, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: Implications for re-resections. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007; 11:1478-1486.

19. Goetze TO, Paolucci V. Benefit of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: Analysis of German registry. *Annals of Surgery*. 2008; 247:104-108.

20. Hwang KY, Yoon YI, Hwang S, Ha TY, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Song GW, Jung DH, Lee YJ, Park KM, Lee SG. Survival analysis following resection of AJCC stage III gallbladder carcinoma based on different combinations of T and N stages. *Korean Journal Hepatobiliary Pancreatic Surgery*. 2015; 19:11-16.

21. Shin YM. Surveillance method and imaging characteristics of recurrent biliary cancer after surgical resection. *Korean Journal Hepatobiliary Pancreatic Surgery*. 2014; 18:73-76.

22. Sharma V, Surinder SR, Bhasin DK. Endoscopic ultrasound guided interventional procedures. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2015; 7(6):628-642.

23. Iwama A, Yamazaki S, Mitsuka Y, Yoshida N, Moriguchi M, Higaki T, Takayama T. A longitudinal computed tomography imaging in the diagnosis of gallbladder cancer. *Gastroenterology Research and Practice*. 2015; article ID 254156:1-7.

24. You Z, Ma WJ, Deng YL, Xiong XZ, Shrestha A, Li FY, Cheng NS. Histological examination of frozen sections for patients with acute cholecystitis during cholecystectomy. *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*. 2015; 14(3):300-304.

25. Park JO, Oh DY, Hsu C, Chen JS, Chen LT, Orlando M, Kim JS, Lim HY. Gemcitabina plus cisplatin for advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer Res Treat*. 2015; 47(3):343-361.

26. Park HY, Oh SH, Lee KH, Lee JK, Lee KT. Is cholecystectomy a reasonable treatment option for simple gallbladder polyps larger than 10 mm? *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(14):4248-4254.

27. Latorre G, Ivanovic-Zuvic D, Corsi O, Valdivia G, Margozzini M, Olea O, Chianale J, Miquel JF. Cobertura de la estrategia preventiva de cáncer de vesícula biliar en Chile: resultados de la encuesta nacional de salud 2009-2010. *Rev Med Chile*. 2015; 143:158-167.

28. Zhang WJ, Xu GF, Tian ZQ, Wu GZ, Wang H, Guan WX. Surgical approach does not influence the outcome of incidental gallbladder carcinoma. *International Journal Exp Med*. 2015; 8(1):869-875.

29. Zhu JQ, Han DD, Li XL, Kou JT, Fan H, He Q. Predictors of incidental gallbladder cancer in elderly patients. *Hepatobiliary Pancreatic Diseases International*. 2015; 14(1):96-100.

30. Choi KS, Choi SB, Park P, Kim WB, Choi SY. Clinical characteristics of incidental or unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(4):1315-1323.

31. Henedige TP, Neo WT, Venkatesh SK. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update. *Cancer Imaging*. 2014; 14(14):1-21.

32. Piccolo G, Di Vita M, Cavallaro A, Fisichella R, Zanghi A, Sparta D, Cardi F, Cappellani A. Lymph node evaluation in gallbladder cancer: which role in the prognostic and therapeutic aspects. Update of the literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18(S2):47-53.

33. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2007; 96: 1457-1461.

34. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006; 118: 1591-602.

35. Andia M, Ferreccio C, Gederlini A. Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile. *RevMedChil*.2006;134:565–574

36. Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 827-32

37. WistubaII,AshfaqR,MaitraA,AlvarezH,RiquelmeE,GazdarAF.Fragilehistidine triad gene abnormalities in the pathogenesis of gallbladder carcinoma. *Am J Pathol*. 2002; 160: 2073-2079.

