






Adenocarcinoma de vesícula biliar: un caso de presentación temprana

Gallbladder adenocarcinoma: an early-stage case

Jorge Pablo Pérez-Macías¹ ; Alejandro Flores-Uribe² ; Jorge Alberto González-Arévalo² ; Carlos García-Contreras² ; Oscar Armando Flores-Uribe² 

¹ Médico cirujano en el Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey. Cirugía general de la universidad de Monterrey (UEM). Correo electrónico: drjorgepabloperez@gmail.com

² Médico cirujano de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Residente de cirugía general de la universidad de Monterrey.

Recibido: 5 de diciembre de 2022 - Aceptado: 17 de abril de 2023

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

El cáncer de la vesícula biliar es una enfermedad rara, con una incidencia mundial de 2 casos por cada 100 000 individuos con un pronóstico desfavorable. Con el aumento de colecistectomías por causas benignas, se ha incrementado la detección incidental de neoplasias vesiculares en las piezas quirúrgicas, siendo este el método diagnóstico más frecuente, generando retrasos en el manejo y requiriendo reintervenciones extensas. Debido a lo anterior, se resalta la importancia de un diagnóstico temprano preoperatorio, con el objetivo de ofrecer un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo. Se presenta el caso de un paciente masculino de 72 años con un cuadro intermitente de dolor abdominal y pérdida de peso de un año de evolución, el cual fue diagnosticado con cáncer vesicular en etapa temprana y sometido a una colecistectomía laparoscópica extendida con linfadenectomía y hepatectomía parcial con una evolución a 6 meses sin complicaciones y bajo un protocolo de vigilancia periódica.

Palabras clave: Vesícula Biliar. Neoplasia de la Vesícula Biliar. Adenocarcinoma. Colecistectomía Radical. Oncología Quirúrgica. Laparoscopia.

¿Cómo citar este artículo? Pérez-Macías JP, Flores-Uribe A, González-Arévalo JA, García-Contreras C, Flores-Uribe OA. Adenocarcinoma de vesícula biliar: un caso de presentación temprana. MÉD.UIS.2023;36(1):103-110. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v36n1-2023007>

Abstract

Gallbladder cancer is a rare disease, accounting a global incidence of 2 cases per 100 000 individuals with an unfavorable prognosis. The rise in cholecystectomies for benign causes has increased an incidental detection of vesicular neoplasms in the surgical specimens, being the main diagnostic method, therefore it generated delay in the management, requiring extensive re-interventions. It is important to improve early preoperative diagnosis, with the aim of offering a potentially curative surgical treatment. We present a case of a 72-year-old male with intermittent abdominal pain and weight loss of one year of evolution, who was diagnosed with early stage gallbladder cancer and underwent an extended laparoscopic cholecystectomy with lymphadenectomy and partial hepatectomy with a 6 months evolution without complications and under a periodic surveillance protocol.

Keywords: Gallbladder. Gallbladder Cancer. Adenocarcinoma. Radical Cholecystectomy. Surgical Oncology. Laparoscopy.

Introducción

El cáncer de vesícula biliar es una entidad infrecuente, la cual tiene una incidencia global de entre 1.5-2 casos por 100 000 habitantes y ocupa el quinto lugar en frecuencia de neoplasias malignas del tubo digestivo en Estados Unidos¹. Su incidencia tiene una variabilidad geográfica, con una incidencia de 21.5 a 12.9 casos por cada 100 000 habitantes en poblaciones indígenas de Chile, Ecuador, Perú, Pakistán, India y Tailandia², con una mayor proporción en mujeres que en hombres de 3:1, mientras que en México existen pocos registros. En un reporte de 6954 colecistectomías en un Hospital de la Ciudad de México, se presentó una prevalencia de 0.23 casos por 100 000³.

Su etiología es multifactorial, con algunas mutaciones genéticas como KRAS, TP53 o c-ERB-B2, así como factores ambientales como la obesidad, edad avanzada, sexo femenino, colecistitis crónicas, pólipos, obesidad, factores dietéticos y exposición a metales (arsénico) o químicos (aflatoxinas) e infecciones como salmonelosis, los cuales se consideran algunos de los factores de riesgo más importantes⁴.

Más del 90% de estas neoplasias son adenocarcinomas y los subtipos histológicos incluyen carcinoma papilar, mucinoso, escamoso o adeno-escamoso. Con una tendencia a una diferenciación de tipo biliar seguido de un patrón intestinal¹.

El adenocarcinoma de la vesícula biliar es silencioso en etapas iniciales⁵, presentando sintomatología ambigua, vaga e inespecífica en etapas avanzadas, fácilmente confundido con diversas entidades (colecistitis, colecistitis aguda, colangitis, hepatitis

aguda, absceso, síndrome de Budd-Chiari, entre otros)⁵⁻⁹.

Más de la mitad de los adenocarcinomas vesiculares son diagnosticados de manera incidental ya sea durante la cirugía (0.28%) o más comúnmente durante el examen histopatológico de las piezas reseadas posterior a una colecistectomía por patología benigna como colecistitis o coledocistitis¹⁰. Es por esto que se debe tener una alta sospecha clínica para incrementar el diagnóstico preoperatorio, al respecto se ha demostrado que debe sospecharse una neoplasia vesicular si además de tener factores de riesgo clásicos, existe la elevación preoperatoria de fosfatasa alcalina¹¹. Además, la presencia de sintomatología como dolor abdominal constante en hipocondrio derecho asociado a anorexia y pérdida de peso son signos de enfermedad avanzada, sumados a la presencia de ictericia y síntomas consuntivos implica un peor pronóstico⁵.

La toma de marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario o la anhidrasa carbónica 19-9 (CA 19-9) se han asociado a las neoplasias vesiculares pero son pobres herramientas de diagnóstico, el primero se puede elevar en cualquier neoplasia gastrointestinal con baja sensibilidad (50%) mientras que un nivel de Ca 19-9 elevado (mayor a 20U/ml para Estados Unidos y mayor a 37 U/ml en población colombiana) incrementan la sospecha de un tumor pancreato-biliar con sensibilidad del 75%. Sin embargo, los niveles aumentados del Ca 19-9 pueden estar falsamente elevados si existe obstrucción benigna de la vía biliar, es por estas limitantes que su uso se reserva a la vigilancia¹.

El diagnóstico oportuno se inicia con la sospecha clínica y la realización de métodos de imagen como

el ultrasonido de abdomen con los hallazgos de sospecha como calcificaciones, masa protruyendo la cavidad, pérdida de interfase entre hígado y vesícula, infiltración hepática directa, pólipos mayores a 10 mm, litos mayores a 15 mm o una pared engrosada de manera irregular^{2,5-6}. Sin embargo, no es posible evaluar adecuadamente estadio local y extensión a distancia^{5,6,10-14}. Por estos motivos se recomienda una tomografía axial toracoabdominal contrastada, ya que permite conocer el grado de invasión de la pared, así como la presencia de invasión linfovascular y de evidenciar enfermedad a distancia y la posibilidad de resección hepática⁵. La colangiografía magnética nuclear (CRMN) es un estudio no invasivo que puede ayudar a diferenciar entre patología benigna y maligna de la vesícula biliar¹⁵.

La invasión tumoral es el principal factor determinante en el pronóstico de la enfermedad, para esto fue publicada la clasificación TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer)¹⁶, siendo suficiente una colecistectomía para aquellos casos Tis o T1a (invasión a lámina propia), mientras que todos aquellos con T1b (invasión a capa muscular) o mayor requieren de una intervención extensa^{1,7-9,16}.

Desafortunadamente, hasta el 40-75% de los pacientes diagnosticados de manera incidental se encuentran en estadios avanzados, presentando metástasis¹⁷. Su tratamiento clínico resulta retardador, incluso en los casos operables, debido a la rápida diseminación linfática o hematológica y posterior micrometástasis regional de este agresivo cáncer^{5,6,17}, lo que lo convierte en el cáncer del tracto biliar con el menor tiempo medio de supervivencia^{1,17-18}, resultando imperativa la derivación del paciente para su análisis por parte de un equipo multidisciplinario de oncología⁵, pudiendo ser beneficiosa la quimioterapia neoadyuvante en pacientes localmente avanzados o con factores de alto riesgo quirúrgico⁸.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de un paciente latino de 72 años con adenocarcinoma vesicular, el cual fue diagnosticado de manera oportuna y fue tratado mediante colecistectomía extendida laparoscópica con buena evolución postquirúrgica y adecuado control oncológico.

Caso clínico

Paciente masculino, latino, de 72 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia,

con antecedente de Hipertensión Arterial Sistémica e Hipotiroidismo, ambas de 10 años de evolución y bajo tratamiento médico, niega ingesta de estatinas, que inicia con un cuadro de un año de evolución con cuadros intermitentes de dolor abdominal, tipo cólico en el hipocondrio derecho, sin irradiación, acompañado de náuseas previamente abordado como un cuadro de colelitiasis en otra institución con tratamiento médico con antiespasmódicos (butilhioscina y AINES). Progresó 6 meses previos agregándose pérdida de peso no intencionada de 10 kg. Se presenta a sala de urgencias tras un nuevo cuadro de dolor abdominal intenso. A la exploración física presentó obesidad grado I (IMC 32 kg/m²), signos vitales sin alteración, y con un abdomen globoso a expensas de panículo adiposo con peristalsis presente, sin irritación peritoneal ni masa palpable y con signo positivo de Murphy inespecífico. Se decidió tomar laboratorios de biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática, las cuales reportaron estar dentro de parámetros normales.

Ante la pérdida no intencionada de peso y los síntomas sugestivos de etiología biliar, se realizó una TAC toracoabdominal, que reportó una vesícula biliar con aspecto distendido de medidas de 9 x 3.4 mm, dilatación de colédoco intrapancreático de 10 mm e imagen sugestiva de lesión nodular en fondo de vesícula biliar, que a la aplicación de contraste IV reportó un engrosamiento de hasta 3.6 mm a nivel del fondo vesicular con realce posterior a la administración de contraste, con invasión de capa muscular, sin comprometer serosa visceral, ni infiltrar hígado, sin evidencia de adenopatías regionales o enfermedad a distancia, clasificándose sugestivo de proceso neoplásico en etapa temprana (T1bNoMo) (Fig. 1). Al tratarse de una neoplasia vesicular en etapa temprana se complementó con un CA 19-9 con valor de 29.16 u/ml.

Se desarrolló un abordaje multidisciplinario con oncología médica y quirúrgica, mediante un único procedimiento laparoscópico: una colecistectomía extendida, la cual se llevó a cabo con la colocación de 4 trocares, 2 de 11 mm en región umbilical y subxifoidea y 2 trocares de 5mm en hipocondrio derecho y flanco derecho; se revisó cavidad abdominal en donde no se visualizó presencia de lesiones metastásicas a órganos vecinos. Posterior a esto, se identificó vesícula biliar, la cual se traccionó desde la parte del fondo y bolsa de Hartmann (Fig. 2a), se disecó pedículo

hasta localizar conducto y arteria cística, que fueron engrapadas con 2 en extremo proximal y 1 en distal a cada estructura; también se realizó linfadenectomía pericoledociana derecha (Fig. 2b) y se cortaron individualmente la arteria y conducto cístico, a su vez con una delimitación a 2 cm de fosa vesicular sobre parénquima hepático para hepatectomía parcial en cuña con dispositivo de energía bipolar avanzada (Fig. 2c). Se verificó hemostasia y se colocó drenaje sobre lecho hepático, el cual se extrajo por puerto de flanco derecho. Se realizó el cierre por planos y el paciente pasó a recuperación sin eventualidades.



Figura 1. TAC Toracoabdominal con contraste IV que identifica un engrosamiento de hasta 3,6 mm a nivel del fondo vesicular con realce posterior a la administración de contraste, sugestivo de proceso neoplásico.

Fuente:

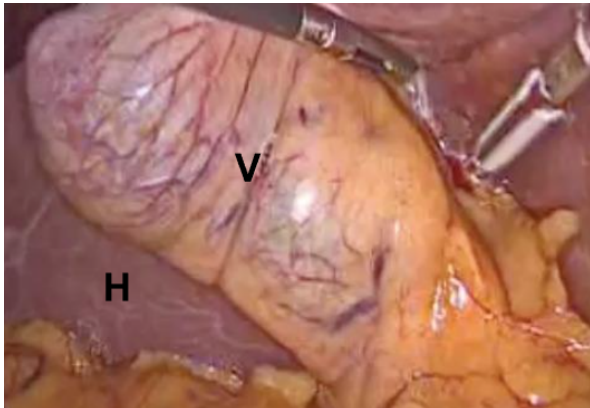


Figura 2. a) Se visualiza vesícula biliar sin presencia de lesión invasora a serosa o hígado,

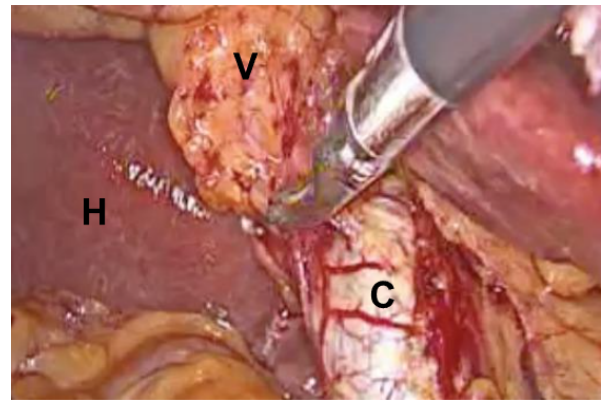


Figura 2. b) linfadenectomía peri-coledociana derecha y

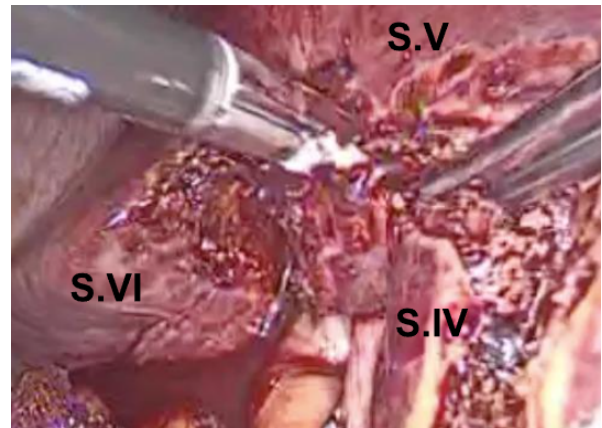


Figura 2. c) hepatectomía parcial en cuña.

Abreviaturas: V- vesícula biliar, H- Lecho hepático, C- colédoco, S.IV- Segmento hepático IV, S. V- Segmento hepático V, S. VI- Segmento hepático VI.

Fuente:

El paciente evolucionó de una manera favorable y satisfactoria, fue egresado al tercer día posoperatorio. El reporte de patología confirmó el hallazgo de un adenocarcinoma vesicular Grado 1, con infiltración a capa muscular, pero respetando la serosa, con bordes libres, 8 ganglios reportados negativos, concluyéndose un T1bNoMo, Estadio Clínico I (Ver tabla 1 y 2). A 6 meses de su cirugía, el paciente continúa asintomático, con TAC demostrando lecho quirúrgico sin actividad tumoral, se continuará bajo el protocolo de vigilancia cada 3 meses durante el primer año y después cada 6 meses por 1 año y posteriormente cada año.

Tabla 1. Clasificación de TNM para estadificar cáncer de vesícula.

Estadio T	Tumor primario
Tx	Tumor primario no puede evaluarse.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor invade la lamina propia o capa muscular.
T1a	Tumor invade lamina propia.
T1b	Tumor invade capa muscular.
T2	Tumor invade el tejido conectivo perimuscular en el lado peritoneal, sin involucrar serosa (peritoneo visceral) o tumor invade el tejido conectivo del lado hepático sin extenderse al hígado.
T2a	Tumor invade tejido conectivo perimuscular en el lado peritoneal, sin involucro de serosa.
T2b	Tumor invade tejido conectivo perimuscular en el lado hepático, sin extensión directa al hígado.
T3	Tumor penetra la serosa/invade directamente el hígado y/u órganos adyacentes o estructuras como duodeno, colon, páncreas, omento o conductos biliares extrahepáticos.
T4	Tumor invade la vena porta o la arteria hepática o 2 o más órganos extrahepáticos.
Estadio N	Ganglios linfáticos regionales.
Nx	No pueden evaluarse.
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis a 1-3 ganglios linfáticos regionales.
N2	Metástasis a 4 o más ganglios linfáticos regionales.
Estadio M	Metástasis a distancia.
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

Fuente:

Tabla 2. Estadio clínico por grupos del cáncer de vesícula biliar.

Estadio	T	N	M	Descripción.
0	Tis	No	Mo	Cáncer in situ.
I	T1	No	Mo	Tumor delimitado a vesícula biliar.
II	T2	No	Mo	Tumor con extensión a tejido conectivo perimuscular sin extensión a otro sitio.
IIIA	T3	No	Mo	Tumor con extensión fuera de la vesícula, pero no invade arterias o venas, sin invasión a ganglios linfáticos u órganos distantes.
IIIB	T1-3	N1	Mo	Tumor de cualquier tamaño que se extiende a ganglios linfáticos, pero respeta arterias o venas u órganos distantes.
IVA	T4	No-1	Mo	Tumor con extensión a arterias, venas o ganglios regionales, pero sin invasión a órganos distantes.
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1	Tumor con extensión a órganos distantes.

Fuente:

Discusión

El cáncer de vesícula biliar es una patología infrecuente con una incidencia global entre 1.5-2 casos por 100 000 habitantes y con una mortalidad elevada¹. Los reportes de series en México parecen indicar que su prevalencia es aún menor, con cifras entre 0.4-0.23 casos por 100 000^{3,19}, como lo documentó Aizpuru E,

et al. en su estudio retrospectivo, donde analizó 6954 pacientes sometidos a colecistectomías durante un periodo de 13 años encontrando una prevalencia de 0.23% y una incidencia de 2.3 cánceres de vesícula biliar por cada 1000 procedimientos de colecistectomía³. La mayoría de estas neoplasias se detectan de manera incidental tras el análisis histopatológico de piezas de colecistectomía por otras causas^{5,6-8}, esto

se ha explicado por la sintomatología ambigua y casi silenciosa en etapas iniciales, que en muchos casos conlleva a presentaciones en etapas avanzadas¹⁸, en contraste con nuestro caso, cuyo diagnóstico se realizó de manera temprana.

Existen algunos factores de riesgo que aumentan la sospecha de neoplasia vesicular, entre ellos se ha mencionado: edad mayor a 65 años, obesidad, diabetes, litos vesiculares mayores a 3 cm, pólipos vesiculares mayores a 10 mm, infecciones crónicas por *Salmonella* o *Helicobacter pylori*, así como alteraciones congénitas como quistes biliares o uniones pancreatobiliares anómalas^{1,5,6,9-12}; de estos, los principales factores encontrados en nuestro paciente fueron la edad avanzada y la obesidad. Sin embargo, llama la atención que el sexo de nuestro paciente no fue femenino, como ha sido reportado por otros autores como Boyan W et al. (2015) quien, en su reporte de cuatro casos, todos fueron pacientes mujeres; lo anterior se ha inferido debido a la influencia hormonal del estrógeno, que incrementa los niveles de colesterol en la bilis, fomentando el desarrollo de colelitiasis²⁰. La etiología de estas neoplasias es idiopática, sin embargo, se ha planteado que el principal denominador es una inflamación crónica de la pared vesicular, con la consecuente proliferación celular¹. La principal fuente de inflamación es la presencia de litos vesiculares, en especial aquellos mayores de 3 cm o una infección crónica por *Salmonella typhi*⁴. Esto es compatible con la historia de nuestro paciente, el cual durante más de 6 meses fue tratado por un cuadro de colelitiasis y no tenía historia de infecciones por *Salmonella*.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de este paciente, cabe mencionar que se pueden dividir en benignos, como la colecistitis crónica litiásica, el síndrome de Mirizzi, colangitis aguda, hepatitis aguda, perihepatitis, absceso, síndrome de Budd-Chiari, trombosis de la vena porta, disfunción del esfínter de Oddi, infecciones por *Salmonella* o parásitos, y malignos, como el hepatocarcinoma, colangiocarcinoma y tumores pancreáticos principalmente⁷⁻¹². De acuerdo a Okumura et al., la pérdida de peso, anorexia y dolor abdominal son alertas en las que se debe descartar el diagnóstico de un cáncer vesicular¹, factor que se encontró presente en este caso, lo cual orientó a la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) con contraste; una de las herramientas diagnósticas más importantes para identificar un adenocarcinoma, a pesar de no

ser la de primera elección, permite establecer la presencia de una masa, el engrosamiento mural irregular de la pared, así como delimitar el grado de invasión de la pared o del componente linfovascular y de evidenciar enfermedad a distancia^{1,4,5}. Esto concuerda con otros reportes de casos, como mencionan Boyan W et al. y Jia Y et al., en los que la realización de TAC en el área de urgencias permitió elevar la sospecha de neoplasia vesicular en la mayoría de los casos reportados^{5,20}.

Como en cualquier otra neoplasia, la estadificación es crucial para decidir su tratamiento y determinar su pronóstico. Al respecto, las guías de la AJCC permiten la clasificación por TNM (ver tabla 1) con estadísticas sobre su pronóstico. La supervivencia a 5 años para los estadios I es del 50%, con un dramático descenso en la sobrevida cuando la enfermedad progresa, siendo del 29% para estadios II, 8% para estadios IIIa, 7% para estadios IIIb y 3% para estadios IV^{1,16}.

El tratamiento se individualiza con base al estadio TNM. Cuando los tumores son incipientes Tis o T1a, se pueden tratar con una colecistectomía simple. Cualquier paciente con T1b o mayor se beneficia de una colecistectomía extendida con linfadenectomía y resecciones hepáticas de al menos 2 cm, como se realizó en nuestro paciente¹⁵. La resección del colédoco con reconstrucciones biliodigestivas se reservan para casos con compromiso del conducto cístico, sin embargo, en nuestro caso no fue necesario. Por otro lado, la linfadenectomía, de al menos 6 ganglios en pacientes T1b es necesaria, debido a la tasa de metástasis a ganglios regionales de hasta un 25 % y a un mayor riesgo de recurrencia locorregional del 50%. Se recomienda además iniciar con un abordaje laparoscópico, ya que hasta en el 33% de los casos no se visualizan metástasis regionales en los estudios de imagen¹⁸. Para los casos T3-T4 se recomienda un manejo multidisciplinario, con algunos autores proponiendo resecciones multiorgánicas con hepatectomías parciales, colectomías o pancreatoduodenectomías; sin embargo, no se ha demostrado un beneficio en la supervivencia a 5 años con este tipo de cirugías^{12-15,21}.

Los avances tecnológicos en los últimos años han permitido generalizar el uso de cirugía laparoscópica para la mayoría de los tumores digestivos, incluido colon, estómago, hígado y vesícula biliar. Zhao X et al. comenta en su metaanálisis de 1217 pacientes que al comparar los resultados de la cirugía laparoscópica

contra la cirugía abierta, la tasa de supervivencia a 5 años fue mayor en el grupo de laparoscopia (48,4 % vs 38,5 % OR 1.63, $p = 0.001$), la tasa de recurrencia no tuvo diferencia (44,8 % vs 42,2 %, OR 0.86, $p = 0.29$); pero la cirugía laparoscópica se asoció a una menor cantidad de sangrado intraoperatorio y menor estancia intrahospitalaria, por lo que recomiendan el uso de esta técnica en centros que cuenten con la capacidad técnica y experiencia²¹, lo cual apoya la técnica propuesta por nuestro grupo de trabajo para este caso.

Se ha propuesto la administración de quimioterapia para todos aquellos estadios III-IV de manera preoperatoria, utilizando esquemas basados en gemcitabina/cisplatino, gemcitabina/oxaliplatino, capecitabina/oxaliplatino y combinaciones con 5-FU, esto basado en reportes que han demostrado disminuir la carga tumoral evitando resecciones innecesarias^{1,14}. Lamentablemente, la mayoría de los pacientes con tumores irresecables o metastásicos tienen una mala respuesta, con la única opción de un tratamiento paliativo^{1,18}, lo cual resalta la importancia de un diagnóstico temprano que permita la resección completa y ofrecer un potencial curativo, como se planea en este caso.

Dentro de las principales limitantes de este trabajo se encuentra un corto periodo de vigilancia postquirúrgica (6 meses); sin embargo, dentro de sus principales fortalezas se encuentra el haber sido detectado de manera preoperatoria mediante la conjunción de factores de riesgo, sintomatología de alarma y la realización de una tomografía contrastada, lo cual permitió realizar en un solo tiempo quirúrgico una resección extendida mínimamente invasiva, a diferencia de la mayoría de los casos reportados, en los que el diagnóstico se hace posterior a la colecistectomía, conllevando retrasos en el diagnóstico y en su mayoría tratamiento complementario con reintervenciones agresivas o en algunos casos tratamientos sistémicos con un poco de supervivencia.

Conclusión

El adenocarcinoma vesicular es una patología que, a pesar de ser infrecuente, su pronóstico desfavorable obliga a todo el personal médico a mantener un elevado índice de sospecha basado en los factores de riesgo y sintomatología de los pacientes con la finalidad de realizar una detección

temprana que permita impactar con un tratamiento quirúrgico oportuno. Como en el caso presentado, la realización de una tomografía contrastada permite estadificar las lesiones y en conjunto con un manejo multidisciplinario, orienta al tipo de tratamiento, con base al grado de invasión tumoral y la presencia o no de invasión locorregional y/o a distancia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Okumura K, Gogna S, Gachabayov M, Felsenreich DM, McQuirk M, Rojas A, et al. Gallbladder cancer: Historical treatment and new management options. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13(10):1317-1335.
2. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006;118(7):1591-1602.
3. Aizpuru E, Cázarez T, Castillo J, León G, Gallegos A, Flandes I, et al. Cáncer de vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a colecistectomía. Prevalencia e incidencia a trece años en el Hospital Ángeles Pedregal. *Acta Med.* 2022;20(1):37-42.
4. Søreide K, Guest RV, Harrison EM, Kendall TJ, Garden OJ, Wigmore SJ. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *Br J Surg.* 2019;106(1):32-45.
5. Jia Y, Samadzadeh S, Cornford M, Ji P, French SW. Educational Case: Incidental Gallbladder Adenocarcinoma. *Acad Pathol.* 2020;7.
6. Maharaj R, Cave C, Sarran K, Bascombe N, Dan D, Greaves W, et al. A case report of the clear cell variant of gallbladder carcinoma. *Int J Surg Case Rep.* 2017;32(2017):36-39.
7. Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, Kliček R, Kolovrat M,

- Loncar B, et al. Gallbladder cancer. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014;3(5):221–226.
8. Cherkassky L, D'Angelica M. Gallbladder Cancer: Managing the Incidental Diagnosis. *Surg Oncol Clin N Am.* 2019 ;28(4):619–630.
 9. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:99–109.
 10. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, Bachellier P, Raventos A, Pruvot FR, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg.* 2011;35(8):1887–1897.
 11. Pitt S, Jin LX, Hall BL, Strasberg SM. Incidental gallbladder cancer at cholecystectomy: when should a surgeon be suspicious?. *Ann Surg.* 2014; 260(1):128-133.
 12. Hickman L, Contreras C. Gallbladder Cancer: Diagnosis, Surgical Management, and Adjuvant Therapies. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):337–355.
 13. Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3(3):209–212.
 14. Bal MM, Ramadwar M, Deodhar K, Shrikhande S. Pathology of gallbladder carcinoma: current understanding and new perspectives. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(3):509–525.
 15. Yu MH, Kim YJ, Park HS, Jung SI. Benign gallbladder diseases: imaging techniques and tips for differentiating with malignant gallbladder diseases. *World J Gastroenterol.* 2020;26(22):2967-2986.
 16. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471–1474.
 17. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, Huitzil D, Jarnagin W, Fong Y, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol.* 2008;98(7):485–489.
 18. Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, Kooby DA. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist.* 2010;15(2):168–181.
 19. Noriega-Usi VM, Álvarez-Sánchez M, Hernández-Méndez R, Rodríguez-Luna R, Bieletto-Trejo EO, Fening-Rodríguez J. Carcinoma de vesícula biliar incidental después de colecistectomía. Análisis de los hallazgos patológicos a cinco años. *Acta méd. Grupo Ángeles.* 2016;14(4):196-200.
 20. Boyan WP Jr, Klepner S, Farr M, Kopelan A, Paragi P, Clarke K. A Month for Gallbladder Cancer: A Case Report of Four Gallbladder Cancers Over a 30-Day Period at a Community Hospital. *World J Oncol.* 2015;6(6):495-498.
 21. Zhao X, Li XY, Ji W. Laparoscopic versus open treatment of gallbladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Minim Access Surg.* 2018;14(3):185-191.