

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

Intergrupo Latinoamericano de Oncología Gastrointestinal (ILOGI), San Salvador de Jujuy, Dirección General de Coordinación Epidemiológica, Ministerio de Salud Pública, Salta, Instituto de Patología Experimental, CONICET-Universidad Nacional de Salta, Salta, Argentina

Resumen

Existen grandes diferencias en el mundo en la incidencia y la mortalidad por cáncer de vesícula biliar (CVB). Más aún, el CVB presenta características particulares en Sudamérica. Con el objetivo de evaluar la magnitud de este problema de salud en la región, realizamos una revisión bibliográfica sobre la epidemiología, la investigación básica y traslacional, y los ensayos clínicos llevados adelante en Sudamérica sobre CVB. Comparadas con otras áreas geográficas, las tasas de mortalidad ajustadas por edad por CVB en mujeres son muy altas, especialmente en regiones del oeste de Sudamérica. La patogenia de esta enfermedad involucra factores genéticos, alimentarios y ambientales. En comparación con otras regiones el perfil de anomalías genéticas de los genes KRAS y TP53 en CVB difiere levemente en Sudamérica, mientras que el comportamiento clínico es similar, con una mediana de supervivencia global de 6.5 a 8 meses en los casos de cáncer avanzado. En contraste con Europa y EE. UU. la colecistectomía profiláctica es común en regiones del oeste de Sudamérica. El CVB representa un verdadero problema para la salud pública, y presenta peculiaridades que exigen en forma urgente más investigación para descubrir factores de riesgo y anomalías moleculares que contribuyan a su desarrollo así como nuevas opciones de tratamiento.

Palabras clave: cáncer, vesícula biliar, Sudamérica, epidemiología, patogénesis

Abstract

Large differences in terms of incidence and mortality due to biliary tract cancer have been reported worldwide. However, it seems that biliary tract cancer has unique characteristics in South America. We surveyed the literature looking for information about the epidemiology, basic and apply research, and clinical trials performed in South America in order to critically analyze the magnitude of the biliary tract cancer problem in the region. Compared to other geographic areas, age-standardized mortality rates for gallbladder cancer in women are very high, particularly in many western areas of South America. Genetic, as well as dietary and environmental factors likely contribute to the reported mortality rates in the area. While the clinical behavior of gallbladder cancer in South America (median survival 6.5 to 8 months in advanced cancer), seems to be similar to those tumors diagnosed in other regions, abnormalities of key genes (TP53, KRAS) seem to slightly differ. As opposed to North America and Europe, prophylactic cholecystectomy is a common practice in some western regions of South America. Gallbladder cancer particularly affects women in our regions, and represents a significant public health problem. It appears to have peculiarities that pose an urgent need for additional research aimed to discover risk factors, molecular events associated with its development and new treatment options for this lethal disease.

Key words: cancer, gallbladder, South America, epidemiology, pathogenesis

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

Introducción

El cáncer de vesícula biliar (CVB) es una enfermedad común en Sudamérica¹. Es posible que los factores de riesgo, las anomalías moleculares y el comportamiento clínico sean diferentes en otras regiones en las que la incidencia de CVB es distinta. Presentamos una revisión de la información disponible sobre esta enfermedad en la zona donde residimos. En ella describimos las características clínicas, los factores de riesgo, las anomalías genéticas y las estrategias terapéuticas con la idea de tener una mejor aproximación a la magnitud de este problema.

Epidemiología

Los cánceres del tracto biliar, incluyen el cáncer de vesícula biliar (CVB), el colangiocarcinoma intrahepático, el colangiocarcinoma extrahepático (CCEH) y algunas formas de cáncer ampular. Entre ellos, CVB es el tipo de cáncer prevalente en América del Sur. Su incidencia y tasa de mortalidad varían entre zonas; incluso dentro del mismo país se han observado notables diferencias en términos de tasas de mortalidad^{1,2}. Los registros de cáncer no están bien desarrollados en algunos países de América del Sur, y en estos casos, las tasas de mortalidad constituyen una alternativa para obtener indirectamente información sobre la magnitud de este problema de salud. Además, la utilización de este enfoque es confiable porque la CVB es una enfermedad altamente mortal; por lo tanto las tasas de mortalidad suelen igualar a las tasas de incidencia. A pesar de esto, se debe tener precaución, porque las tasas de mortalidad debidas a CVB también pueden ser subestimadas. De hecho, en muchos países de América del Sur, los certificados de defunción, que son la fuente para obtener las tasas de mortalidad, no muestran que el cáncer (de ningún tipo) fuera la causa de la muerte. Un ejemplo de tal situación se refleja en los datos sobre las tasas de mortalidad ajustadas por edad (TMAE) de Argentina comparada con EE. UU. En el primero, las TMAE por cáncer en general en el período 2007-2011 fueron de 88 y 131/105 habitantes por año para mujeres y hombres, respectivamente². Mientras que en el segundo, fueron de 145 y 208/105 habitantes para mujeres y hombres, respectivamente³. Esta gran diferencia en términos de TMAE se puede explicar, al menos en parte, por la calidad del registro de la muerte por cáncer.

Los tumores hepatobiliares se clasifican en dos categorías, según el informe de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). El colangiocarcinoma intrahepático y el cáncer de hígado están incluidos en la categoría ICD-10 C22, mientras que el CVB y el CCEH se clasifican juntos como ICD-10 C23-24. Curiosamente, el cáncer ampular aún permanece sin clasificar en este informe. En América del Sur, la TMAE para los tumores incluidos en la categoría ICD-10 C22 es similar o inferior a la INFORMADA en otras partes del mundo¹. Por el contrario, la distribución geográfica de la TMAE para los tumores que pertenecen a la categoría ICD-10 C23-24, en la que CVB representa la mayoría de las muertes, es sustancialmente diferente. Además, se han encontrado variaciones importantes en las TMAE en mujeres entre los países de América del Sur (Tabla 1).

Tabla 1. Tasa de mortalidad ajustada por edad y tasa de incidencia ajustada por edad de cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma extrahepático en mujeres en países de Sudamérica

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

| País | Región | Ubicación geográfica | TMAE | TIAE |
|-----------|--------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | en Sudamérica | (/10 ⁵ mujeres/año) | (/10 ⁵ mujeres/año) |
| Chile | Todo el país | Oeste | 15.0 | |
| Argentina | Jujuy | Oeste | 8.9 | |
| Argentina | Misiones | Este | 1.5 | |
| Brasil | Todo el país | Este | 1.7 | |
| Uruguay | Todo el país | Este | 4.1 | |
| Perú | Trujillo | Oeste | | 7.5 |
| Ecuador | Quito | Oeste | | 7.4 |

TMAE: Tasa de mortalidad ajustada por edad; TIAE: Tasa de incidencia ajustada por edad

En Chile, y según las estadísticas oficiales⁴, se comunicó un total de 23716 muertes causadas por CVB y CCEH para el período 2000–2012; entre ellas el 72.3% se produjo en mujeres. La mediana de la TMAE fue 15.04/105 habitantes/año [rango intercuartílico (RIC) 4.56]. Las TMAE más altas fueron registradas en las regiones del sur: De Los Ríos (24.26 /105 habitantes/año; RIC 5.64), Los Lagos (23.69/105 habitantes/ año; IRQ 4.14) y Aysén (18.29/105 habitantes/ año; IRQ 7.78); mientras que las TMAE más bajas fueron encontradas en la región metropolitana de Santiago de Chile (11.40/105 habitantes/año; IRQ 3.52) en el centro, y la correspondiente a Tarapacá en el norte del país (11.42/105 habitantes/año; IRQ 8.37). CVB y CCEH representaron la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el país. Por el contrario, en varones la mediana de TMAE fue 5.52/105 habitantes/año (RIC 1.73) y la TMAE más alta fue observada en la región de Aysen con un valor de 8.83 /105 habitantes/año (RIC de 6.91).

En Brasil⁵, CVB y CCEH sumaron 16808 muertes en el período 2007–2012, y la mayoría correspondió a mujeres (66.8%). La mediana nacional de la TMAE fue 1.79/105 mujeres/ año (RIC 0.19). TMAE más altas se registraron al sur en la región de Rio Grande do Sul (2.08; RIC 0.16). A pesar de esto, CVB y CCEH no se encuentran dentro de las diez primeras causas de muerte por cáncer en ninguna región del país, en ambos sexos.

En Uruguay⁶, en el sureste de América del Sur, hubo 1058 muertes debido a CVB y CCEH durante el período 2006–2010, y el 63.1% de ellas ocurrió en mujeres. La TMAE nacional para ese período fue 4.1/105 mujeres/año. Perú y Ecuador, ubicados en la zona centro- occidental de Sudamérica, tiene datos de incidencia. Las tasas de incidencia ajustadas por edad (TIAE) fueron 7.5/105 mujeres/año en Trujillo (Perú) y 7.4/105 mujeres/año en Quito (Ecuador)⁷.

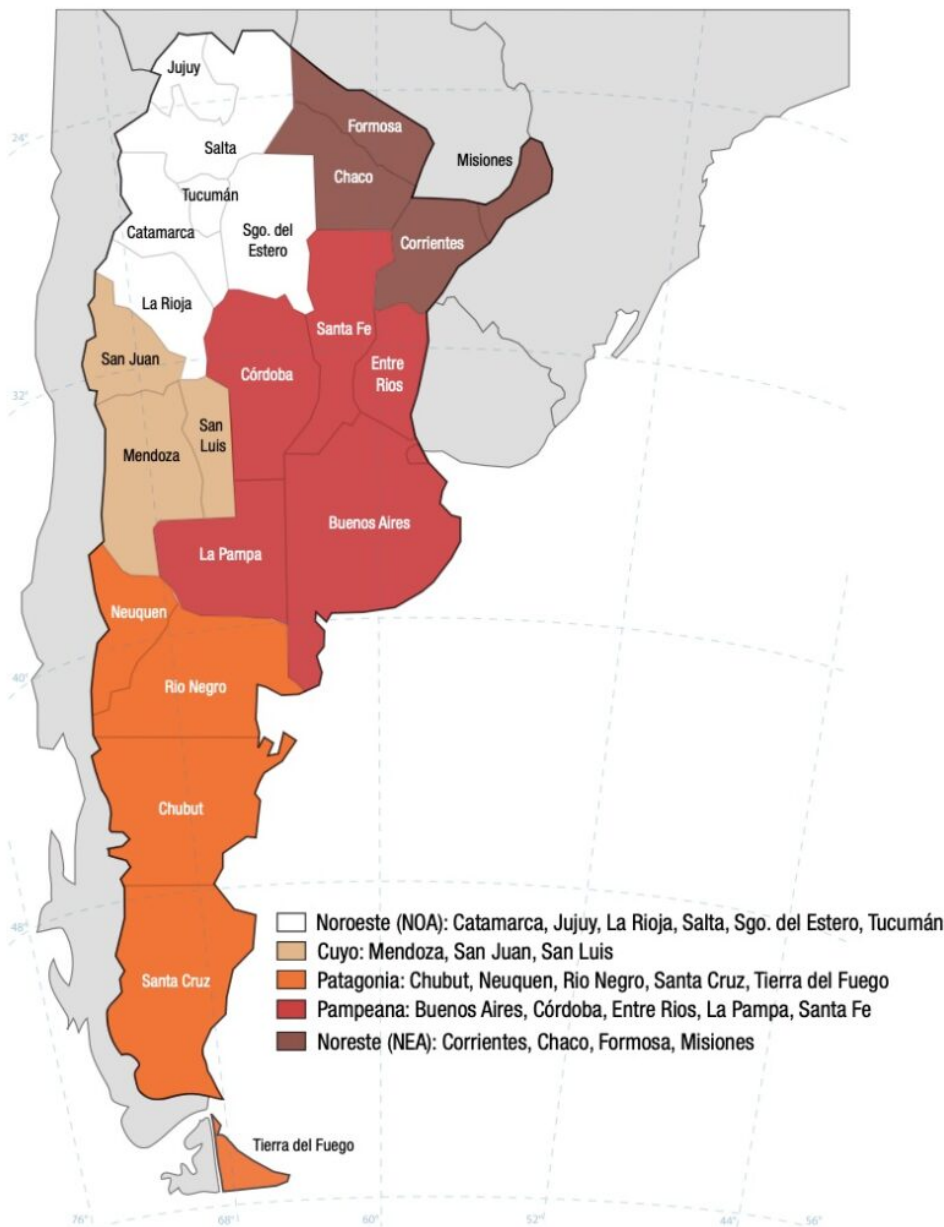
En Argentina, CVB y CCEH en conjunto provocaron 5262 muertes por cáncer en el período 2007–20112 representando el 1.5% de todas las muertes por cáncer en este país, y de ellas 3806 (72.3%) ocurrieron en mujeres. La TMAE para todo el país fue 2.5/105/año [Intervalo de Confianza (IC) del 95%, 2.4–2.5] en mujeres y 2.1/105/año (IC 95%, 2.0–2.1) en varones. CVB y CCEH se encuentran entre las diez causas más frecuentes de muerte por cáncer en mujeres ocupando el octavo lugar, no así en hombres. El territorio de Argentina se puede dividir en cinco regiones geográficas (Figura 1) que exhiben características étnicas, políticas, históricas y socioeconómicas particulares, así como diferencias en términos del acceso a la atención médica⁸. Es llamativa la variación de las TMAE de CVB y CCEH entre estas regiones (Tabla 2, Figura 2). La TMAE más alta se observa en las regiones Noroeste de Argentina (NOA) y Patagonia, mientras que los valores más bajos se encuentran en las regiones Noreste de Argentina (NEA) y Pampeana.

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

Figura 1. Regiones geográficas de Argentina

En la región NOA, Jujuy mostró una TMAE por CVB y CCEH en mujeres de 8.9 (IC del 95%, 7.4-10.3) y Salta una TMAE de 7.0 (IC 95%, 6.0-8.0). En ambas provincias el CVB y el CCEH ocupan el tercer lugar entre las principales causas de muerte por cáncer en mujeres. En la provincia de La Rioja, la TMAE para mujeres fue de 4.4 (IC 95%, 3.1-6.0) siendo la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres.



Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

Tabla 2. Tasa de mortalidad ajustada por edad por cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma extrahepático en mujeres argentinas durante el período 2007-2011

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

| Región | Provincia | Casos | TMAE Provincia | IC 95% | TMAEm Región |
|-----------------------|-----------------|-------------|-------------------|----------------|-----------------|
| NOA | Jujuy | 161 | 8.9 | 7.4-10.3 | 4.4 |
| | Salta | 206 | 7.0 | 6.0- 8.0 | |
| | Catamarca | 41 | 2.8 | 2.4-4.7 | |
| | La Rioja | 41 | 4.4 | 3.1-6.0 | |
| | Tucumán | 169 | 3.8 | 3.2-4.4 | |
| | Sgo. del Estero | 86 | 3.9 | 3.1-4.8 | |
| Cuyo | San Juan | 90 | 4.0 | 3.2-5.0 | 4.0 |
| | San Luis | 52 | 4.0 | 3.0-5.3 | |
| | Mendoza | 184 | 2.8 | 2.4-3.3 | |
| Patagonia | Neuquén | 65 | 4.6 | 3.5-5.8 | 3.8 |
| | Río Negro | 75 | 4.1 | 3.2-5.1 | |
| | Chubut | 45 | 3.4 | 2.4-4.6 | |
| | Santa Cruz | 19 | 3.6 | 2.1-5.7 | |
| | T. del Fuego | 9 | 4.0 | 1.8-7.7 | |
| Pampeana | Buenos Aires | 1258 | 1.4 | 1.9-2.1 | 1.6 |
| | CABA | 303 | 1.4 | 1.2-1.6 | |
| | La Pampa | 26 | 1.8 | 1.1-2.7 | |
| | Córdoba | 390 | 2.7 | 2.4-3.0 | |
| | Santa Fe | 278 | 1.9 | 2.1-5.7 | |
| | Entre Ríos | 78 | 1.4 | 1.1-1.8 | |
| NEA | Corrientes | 73 | 2.5 | 1.9-2.5 | 2.3 |
| | Chaco | 85 | 3.2 | 2.5-4.0 | |
| | Misiones | 38 | 1.5 | 1.1-2.1 | |
| | Formosa | 26 | 2.1 | 1.3-3.0 | |
| Total del país | | 3798 | 2.5 | 2.4-2.5 | 2.5 |

TMAE: Tasa de mortalidad ajustada por edad; IC: Intervalo de confianza;
TMAEm: Mediana de la tasa de mortalidad ajustada por edad

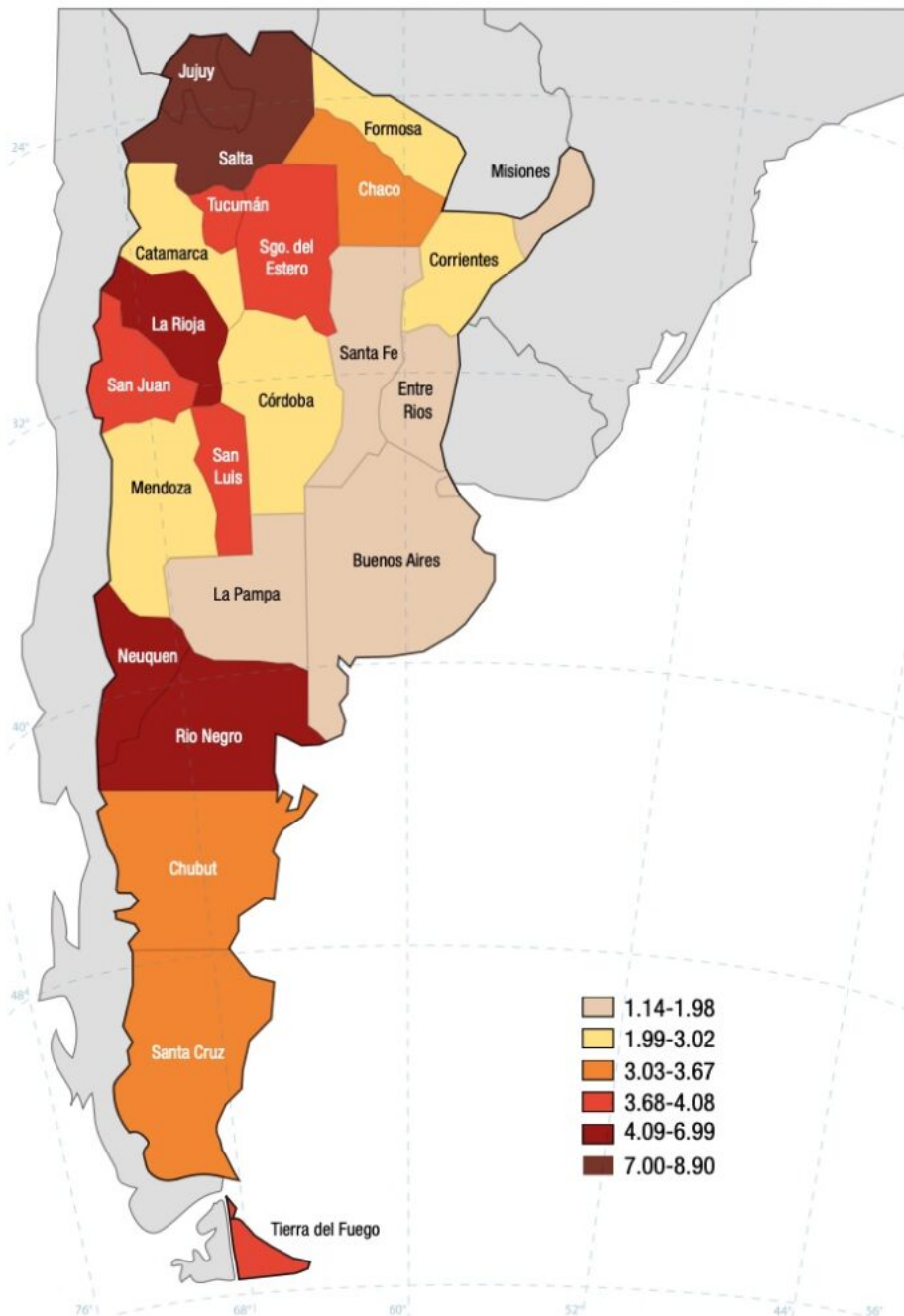
Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

Figura 2. Las cuadrículas de colores representan los rangos de tasas de mortalidad ajustadas por edad por cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma extrahepático en mujeres de 1 a 77 años en diferentes regiones de Argentina durante el período 2007-2011²

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada



En la provincia de Neuquén (Patagonia) la TMAE para CVB y CCEH fue 4.6 (IC 95%, 3.5- 5.8), ubicando a estos tipos de tumores como la octava causa de muerte por cáncer en mujeres. En Río Negro, que pertenece a la misma región,

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

la TMAE fue de 4.1 (IC 95%, 3.2 a 5.1), alcanzando el séptimo lugar entre las causas de muerte por cáncer en mujeres.

Las jurisdicciones con menor TMAE fueron Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Entre Ríos, todas pertenecientes a la Región Pampeana y con un valor de 1.4/10⁵ mujeres/año.

En resumen, los datos sobre las tasas de mortalidad debidas a CVB y CCEH indican que la incidencia de este tipo de tumor en América del Sur es distinta en diferentes áreas geográficas de este subcontinente. Mientras que en los países del este, como Uruguay y Brasil y la región NEA de Argentina, las TMAE debido a CVB y CCEH son similares a las de EE. UU. de América y Europa Occidental¹, en Chile y áreas occidentales de Argentina son superiores. En Perú y Ecuador, ambos países ubicados al oeste de América del Sur, las TMAE también son elevadas. Estos datos sugieren que existe un territorio ampliamente extendido cercano a la Cordillera de los Andes en el que los habitantes tienen un alto riesgo de desarrollar CVB.

Etiología y factores de riesgo para el CVB en Sudamérica

La patogenia del CVB no está claramente dilucidada; sin embargo, se sabe qué factores genéticos y ambientales juegan un rol importante en la iniciación, promoción y progresión de esta enfermedad (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo para cáncer de vesícula biliar en Sudamérica

No modificables

Edad^{2,3}

Sexo femenino^{2,4,7}

Carga genética^{21,22,27}

Modificables

Litiasis vesicular¹²

Consumo de ají rojo picante y aflatoxina^{12,18-20}

Condición socioeconómica muy baja¹²

Enfermedad tifoidea²¹

Índice de masa corporal elevado²¹

Factores de riesgo no modificables

La mortalidad por CVB aumenta con la edad. En Argentina, durante el período 2007-2011 murieron 70, 340, 456 y 547 mujeres de 40-44, 55- 59, 64-69 y 75-79 años de edad, respectivamente². En EE. UU. se observó una distribución similar de muertes por CVB según la edad en ambos sexos durante el período 2008-2012³. De esto podemos inferir que esta característica epidemiológica está relacionada con los aspectos biológicos de la carcinogénesis que postula que el desarrollo neoplásico se produce por la acumulación de una serie de alteraciones

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

a lo largo del tiempo.

Según mencionamos antes, este tumor es más prevalente en mujeres, y por ello se ha propuesto una conexión entre esta característica y el nivel de estrógenos. Un estudio de caso-control procedente de India⁹ mostró que la menarca temprana, la menopausia tardía y la multiparidad se correlacionan con un riesgo de CVB aumentado. En este contexto, es importante mencionar que los estrógenos incrementan la litiasis principalmente a través del aumento del colesterol en la bilis¹⁰. Esto podría explicar, al menos parcialmente, por qué el CVB es más frecuente en mujeres.

La contribución de factores genéticos a la patogenia del CVB surge del análisis de corrientes migratorias de Chile y Bolivia hacia Argentina. La región del NOA en Argentina limita con la de Antofagasta en Chile; las TMAE son elevadas y similares en ambas zonas. Los nativos originarios de estas regiones pertenecían a las tribus de Omaguacas, Atacamas y Diaguitas, quienes tienen características culturales, sociales, de hábitos alimentarios y obviamente genéticas particulares. Algunas de ellas cambiaron dramáticamente luego de la conquista española, pero otras pudieron conservarse hasta cierto grado gracias a procesos de resiliencia que se dieron en algunos valles. Más aún, esta realidad étnica se ha mantenido hasta la actualidad debido a migraciones permanentes desde Bolivia hacia Argentina, especialmente Jujuy, Salta y Buenos Aires¹¹. Una situación similar se observa en una parte de la Patagonia con altas TMAE por CVB, en las que los ancestros Pewenches fueron invadidos por los Mapuches, procedentes del sur de Chile, estableciendo un flujo poblacional bidireccional que se mantiene actualmente¹². Por lo tanto, y debido a las evidencias históricas y demográficas que muestran la conexión entre poblaciones a ambos lados de la cordillera de los Andes, se puede especular que el acervo genético común entre estas poblaciones predispone al desarrollo de CVB. Por supuesto, hacen falta investigaciones más profundas en este aspecto, pero un estudio reciente sobre las variantes genéticas del gen de la enzima metiltransferasa de arsénico+++ (As3MT) mostró por primera vez la adaptación humana a un metal pesado tóxico¹³.

Se sabe que el envenenamiento crónico con arsénico puede provocar cáncer de piel, y este estudio demostró que, entre los pueblos que habitan la región andina de la provincia de Salta, existen mujeres con un haplotipo de As3MT, involucrado en el metabolismo del arsénico, que las protege de los efectos tóxicos. Existe más evidencia a favor de la contribución de factores genéticos para el desarrollo del CVB procedente de un ensayo caso-control en una población chilena sobre los genes relacionados al metabolismo de los lípidos. En efecto, el polimorfismo rs693 en el gen de la apoproteína B y el polimorfismo rs708272 en el gen de la proteína transportadora de esteroides de colesterol están asociados a un mayor riesgo de CVB [Odds Ratio (OR) 5.04; IC 95% 1.43-17.8]¹⁴.

Factores de riesgo modificables

La colelitiasis, que eventualmente lleva a colecistitis crónica, es el factor de riesgo más importante para el CVB en todo el mundo. La litiasis vesicular está presente entre el 45 y 100% de los casos¹⁵, y los cambios histológicos de la mucosa, esto es colecistitis, metaplasia, displasia o carcinoma, se correlacionan con el peso y el tamaño de los cálculos biliares¹⁶. La asociación entre litiasis vesicular y CVB es aún mayor en los casos en los cuales la formación y permanencia de los cálculos ha sido duradera, según lo demuestra un estudio caso-control llevado a cabo por Serra y col. en 228 personas de Chile. Según estos autores, la prevalencia de litiasis mayor a 24 años fue del 15% en los casos con CVB mientras que alcanzó el 4% en los casos control (OR 11; IC 95% 1.4-85.2); la asociación desapareció al analizar casos con litiasis con menor tiempo de evolución¹⁷.

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

Las investigaciones de Serra y col. también mostraron que el consumo de ají rojo picante estaba asociado con CVB (junto a otros factores como la condición socioeconómica muy baja y litiasis vesicular de larga data). El estudio de asociación entre estos factores y CVB mediante análisis multivariado arrojó un OR de 3.2 (IC 95% 1.7-5.9)¹⁷. Debido a que es un estudio observacional está sujeto a sesgos, incluyendo el sesgo de la memoria, una limitación común en los cuestionarios de alimentación. Sin embargo, y apoyando el estudio citado, existen otros que han encontrado una asociación entre el consumo de ají rojo picante y el cáncer de esófago, estómago e hígado¹⁸⁻²⁰. Más aún, en la búsqueda de factores etiológicos relacionados a este hábito alimentario, varias investigaciones han mostrado concentraciones elevadas de aflatoxina B1 en el ají rojo picante que se consume en regiones andinas de Chile, Bolivia y Perú con alta incidencia de CVB^{21,22}. Nogueira y col.²³ también analizaron esta asociación a través de un estudio caso-control en 112 varones y mujeres de Chile (sin distinción de género), y encontraron que los pacientes con CVB tienen concentraciones de complejos aflatoxina B1- ADN en sangre periférica superiores a las de los controles sanos (OR 13.2; IC 95% 4.3-47.9) y a la de los controles con litiasis vesicular (OR 9.4; IC 95% 2.8-37.2). En resumen, existe evidencia para considerar que el consumo de ají rojo picante, el cual es mayor en ciertas zonas de Sudamérica es un factor de riesgo para el CVB. Este a su vez, podría deberse al mutágeno aflatoxina B1, un contaminante frecuente del ají rojo picante. Sin embargo, debido a las limitaciones de los estudios descritos, se requiere investigación adicional para confirmar la asociación entre el consumo del ají rojo picante y el desarrollo de CVB.

El estudio de Serra y col. descrito¹⁷ mostró que pertenecer a un grupo poblacional en condiciones socioeconómicas bajas está asociado a una mayor incidencia de CVB (OR 6.3; IC 95% 1.7-23) mediante análisis estadístico multivariado. Es posible que la población en esta situación tenga menos acceso a los sistemas de salud y en consecuencia presente enfermedad litíásica de larga data en forma más frecuente.

Un estudio realizado en México y Bolivia mostró que los pacientes que tuvieron diagnóstico de enfermedad tifoidea presentan doce veces más riesgo de CVB²⁴, lo cual coincide con otros estudios realizados en EE. UU. y Asia^{25,26}.

Otros posibles factores de riesgo son la infección crónica del tracto biliar, la dieta, el índice de masa corporal elevado, fumar o masticar tabaco y los factores genéticos^{9,27-29}.

En resumen, la edad, el sexo (femenino) y el acervo genético son factores de riesgo para CVB no modificables, mientras que la coleditiasis, la enfermedad tifoidea, el consumo de ají rojo picante contaminado con aflatoxina B1 y la condición socioeconómica baja surgen como factores de riesgo sobre los que podemos intervenir favorablemente.

Patología molecular del CVB

Castillo y col.³⁰ propusieron dos modelos a través de los cuales se podría producir la transformación maligna de la vesícula biliar (VB), y estos son el de "displasia-carcinoma" y el de "adenoma- carcinoma". El primero postula que el epitelio de la VB sufre originalmente una metaplasia como respuesta adaptativa a la inflamación/irritación crónica, y que posteriormente ocurre la displasia que progresa a carcinoma. En realidad, estos cambios se encuentran en el 50% de los pacientes con colecistitis, y eventualmente, sobre la metaplasia se desarrolla la displasia que progresa a carcinoma. El segundo modelo postula que el CVB se origina por transformación maligna de tumores glandulares, tales como adenomas.

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

Independientemente de cómo se desarrolle el proceso, está ampliamente aceptado que este se produce, como en la mayoría de las neoplasias, por la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos³¹. La Tabla 4 muestra las anomalías genéticas más frecuentes en el CVB. Mediante análisis citogenético convencional de muestras de tumores de pacientes de zonas de baja prevalencia, se pudo demostrar que el perfil cromosómico de CVB es muy complejo. Se encontró que generalmente los tumores están constituidos por múltiples clones celulares y las alteraciones más recurrentes consisten en ganancias de material genético de los brazos cromosómicos 7p, 7q, 8q y 17q, y pérdidas de 3p, 9p, 10q, 11p, 17p and 21p. Más aún, se han detectado varias alteraciones estructurales recurrentes, entre estas del (3)(p13), i(5)(p10), del(6)(q13), del(9)(p13), del(16)(q22), del(17)(p11), i(17)(q10), del(19)(p13) y i(21)(q10), lo que sugiere que en estas regiones residen genes involucrados en el desarrollo del CVB^{31,32}.

Tabla 4. Anomalías genéticas frecuentes en cáncer de vesícula biliar

Cromosómicas^{31,32}

Ganancias: 7p, 7q, 8q, 17q

Pérdidas: 3p, 9p, 10q, 11p, 17p, 21p

Aberraciones estructurales: del(3)(p13), i(5)(p10), del(6)(q13), del(9)(p13), del(16)(q22), del(17)(p11), i(17)(q10), del(19)(p13), i(21)(q10)

Moleculares

Oncogenes: *K-RAS*³⁴⁻³⁶

Genes supresores de tumores: p16³⁴, *FHIT*³⁷, *TP53*^{34,35,37-39}

Roa y col.³³, realizaron estudios para detectar desequilibrios genómicos en CVB de pacientes chilenos y para relacionarlos con el pronóstico. Este análisis realizado mediante citometría de flujo mostró que el 24% de los tumores (29/120) eran aneuploides. Sin embargo, la supervivencia a los cinco años no era significativamente menor que en aquellos cuyos tumores resultaron diploides. Estudios genéticos moleculares permitieron identificar genes supresores de tumores (GST), oncogenes y genes involucrados en reparación de ADN que juegan un papel importante en la patogénesis del CVB. Más aún, y basado en el perfil de alteraciones genéticas encontradas en diferentes lesiones de CVB en pacientes de Chile, fue posible reconstruir la secuencia de eventos moleculares a través de la cual probablemente se desarrolla este tipo tumoral³⁴. La activación anormal de los miembros de la familia RAS de protooncogenes (H-RAS, N-RAS y K-RAS) es quizás uno de los eventos moleculares que más frecuentemente ocurre en las neoplasias. Sin embargo, los datos sobre mutaciones de K-RAS que conducen a su activación son en cierto modo contradictorios. Por ejemplo, Pai y col.³⁵ encontraron que sólo dos de 29 (7%) tumores de pacientes de EE. UU. analizados mediante métodos moleculares presentaban mutaciones en el codón 12 del gen K-RAS. Mientras que la frecuencia de mutaciones de este gen en muestras de CVB de pacientes de India y Corea fueron estimadas en 41 % y 20%, respectivamente^{36,37}. Se informaron marcadas diferencias en la frecuencia de mutaciones de K-RAS entre pacientes de Argentina y Bolivia, a pesar que las dos poblaciones sujetas a estudio provenían de regiones geográficas limítrofes. El estudio llevado a cabo para caracterizar el estado estructural del gen K-RAS reveló que 1 de 36 (2.8%) pacientes bolivianos tenía mutaciones del gen³⁸, mientras que en los pacientes del noroeste de Argentina la frecuencia de alteraciones fue muy superior. En efecto, en un estudio que incluyó 58 pacientes con cáncer de vías biliares, en su mayoría CVB, se encontró que 23 (39%) tenían amplificación génica y 8 (17%) tenían mutaciones del gen K-RAS (datos no publicados). Más aún, entre 21 muestras de CVB de tipo invasivo

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

analizadas en Chile, mutaciones del gen K-RAS fueron detectadas sólo en dos (10%) de ellas^{37,38}. Esta variación en la frecuencia de mutaciones entre las distintas áreas geográficas sugiere que factores ambientales y genéticos de la población podrían estar relacionados con estas diferencias.

Los genes FIHT (3p14), p16 (9p21) y TP53 (17p13) son los supresores de tumor que más frecuentemente se encuentran alterados en CVB, y esto es consistente con los datos sobre el perfil de desbalances genómicos encontrados en estos tumores. Kim y col.³⁷ detectaron deleciones de la región cromosómica 9p21 y metilación anormal del promotor del gen p16 en 48% de los casos de CVB que analizaron. Esto correlacionó con pérdidas de la expresión de la correspondiente proteína, determinada por inmunohistoquímica, en el 50% de los tumores. El estado de metilación de las regiones promotoras de los genes FIHT y p16 también ha sido estudiado por Roa y col.³⁹ en muestras de pacientes de Chile con CVB. El análisis mediante reacción de polimerasa en cadena metil-específica (MS-PCR) mostró que un 30% y un 20% de los tumores tenían metilación anormal de los promotores de FIHT y p16, respectivamente, y esto coincidió con un patrón alterado de expresión de la proteína in situ. Considerando el número de publicaciones disponibles en la literatura respecto al gen TP53, se podría decir que este GST es el más extensivamente investigado en su relación con el desarrollo de CVB⁴⁰. En efecto, se ha demostrado que el elevado porcentaje de deleciones (81%) y de mutaciones (67%) de los exones 6-8 de este locus coincide con una elevada frecuencia (66%) de sobreexpresión de la proteína de las células tumorales⁴¹. El estado estructural del gen TP53 también ha sido estudiado en muestras de CVB de pacientes de Chile y Bolivia. Distinto a lo que ocurre con el gen K-RAS la frecuencia de anomalías del gen TP53 es similar en estas dos regiones geográficas de alto riesgo. Las mutaciones ocurren en más del 50% en ambas regiones. Sin embargo, se han detectado diferencias en el tipo de mutaciones; a pesar que los exones 5 y 8 fueron los más afectados, sólo algunas mutaciones correspondían a las que se describe como frecuentes en la literatura^{30,38}. En otro estudio realizado por Wistuba y col.³⁴ sobre muestras de CVB de Chile, se propuso que la deleción de este gen ocurriría como un evento temprano durante el proceso de transformación neoplásica de la VB, ya que esta anomalía se encontró en un 58%, 85% y 91% de casos de tejido displásico, carcinoma in situ y carcinoma invasivo, respectivamente.

Investigamos el nivel de expresión de la proteína KIT en muestras de CVB de pacientes de la región del noroeste de Argentina⁴². Contrariamente a lo observado en una serie de pacientes de EE. UU. en la que la mayoría mostró expresión de la proteína⁴³, sólo tres de 50 tumores de nuestra región mostraron ese resultado. Resulta interesante que los tres casos positivos fueron tumores pobremente diferenciados o indiferenciados, sugiriendo que la sobreexpresión de esta proteína podría estar asociada con un subgrupo de tumores más agresivos.

Roa y col.⁴⁴ realizaron estudios moleculares para determinar la presencia de inestabilidad de microsatélites (IMS) en 59 muestras de pacientes con CVB y 22 con colecistitis crónica, todos residentes de Temuco, una región de alto riesgo de CVB en el sur de Chile. Encontraron que seis de los 59 (10%) muestras con CVB tenían IMS, mientras que ninguna de las muestras de tejido con colecistitis crónica presentaba IMS. Un análisis más extendido permitió demostrar que la IMS estaba presente en el 83% (5/6) de las muestras de tejido con displasia, en el 33% (2/6) de las muestras de tejido intestinal metaplásico, en igual proporción de casos con CVB temprano y CVB avanzado. Por el contrario, esta anomalía genética ha sido raramente descrita en pacientes con CVB procedentes de Europa⁴⁵. El análisis de MSI como indicador de defectos en los mecanismos de reparación de ADN, resulta aún más interesante dado que esta anomalía molecular ha sido descrita recientemente como un potente marcador predictivo de respuesta a la terapia antiPD-1, incluso en pacientes con cáncer de vías biliares⁴⁶.

El Intergrupo Latinoamericano de Oncología Gastrointestinal (ILOGI) analizó el estado transcripcional de genes que

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

pueden ser usados como factores con valor predictivo y pronóstico en 54 muestras de pacientes con cáncer de vías biliares [incluidos CVB, colangiocarcinoma (CC) y cáncer de la ampolla de Vater]. Entre estos, los niveles de ARN mensajero (ARNm) de FBXW7, un gen que codifica para una ubiquitina ligasa que interacciona con oncoproteínas, se correlacionaron con la supervivencia libre de progresión y SG en 19 pacientes⁴⁷. La mediana de SLP fue 4.9, 7.6 y 26.9 meses para los tumores con niveles de expresión de FBXW7 en los terciles bajo, medio y alto, respectivamente; la mediana de SG fue 6.2, 8.8 y no alcanzada, respectivamente. Por otro lado el análisis de mutaciones del gen FBXW7 en 30 muestras reveló que este tipo de anomalía es infrecuente (datos no publicados). Estos resultados contrastan con los de Akhoondi y col.⁴⁸ quienes encontraron mutaciones que inactivan el gen en 7/20 (35%) muestras de pacientes con CC no sudamericanos. Sería muy interesante expandir los estudios a un número mayor de muestras a los fines de confirmar si el nivel de ARNm de FBXW7 puede utilizarse como factor pronóstico en cáncer de vías biliares, y confirmar si las mutaciones inactivadoras tienen una prevalencia en CC de Sudamérica distinta de la de otras regiones del mundo.

Debido a que el CVB tiene una incidencia mayor en regiones del oeste de Sudamérica, nuestros análisis de muestras procedentes de estas zonas refuerzan la hipótesis que factores ambientales y genéticos producen anomalías genéticas que provocan alteraciones en distintas vías moleculares.

Experiencia y ensayos clínicos en Sudamérica

En Sudamérica, al igual que en el resto del mundo, el tratamiento de CVB se realiza a través de cirugía, quimioterapia, radioterapia o combinaciones de estos procedimientos. Consecuentemente se han llevado a cabo varios estudios descriptivos, incluidas series clínicas y ensayos clínicos, con el objeto de ganar conocimientos sobre las mejores opciones de tratamiento del CVB en Sudamérica (Tablas 5 y 6).

Tabla 5. Series quirúrgicas sobre cáncer de vesícula biliar resecable en Sudamérica

| Referencia | País | N | T1/T2/T3/T4 (%) | CE (%) | QT | RT | SG (%) |
|--------------------------------|-------|----|-----------------|--------|-----------------|----|--------|
| Manterola y col. ⁵¹ | Chile | 40 | 20/30/30/20 | 100 | Sí | No | 50 |
| Lendoire y col. ⁵³ | Arg. | 24 | 4/50/46/0 | 100 | Sí ¹ | No | 53 |
| González y col. ⁵⁴ | Chile | 95 | 28/36/36/0 | 52 | Sí | Sí | 42 |

*N: Número de pacientes; T1: según el sistema TNM de clasificación de neoplasias malignas (7ª edición); CE: Colectomía extendida; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia; SG: Supervivencia global a los 5 años
¹ Solamente si hubo enfermedad residual*

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

Tabla 6. Ensayos clínicos y series en cáncer de vías biliares avanzado en Sudamérica

| Referencia | País | Ensayo | QT | N (CVB/CC) | TRG | mSG (Meses) |
|----------------------------------|-------|--------------------|---------------------------|---------------|-----|-----------------|
| Gallardo y col. ⁵⁷ | Chile | Prospectivo fase 2 | Gemcitabina | 25 (25/0) | 36% | 7.0 |
| Reyes-Vidal y col. ⁵⁸ | Chile | Prospectivo fase 2 | Gemcitabina Cisplatino | 42 (42/0) | 48% | 6.5 |
| Carraro y col. ⁵⁹ | Arg | Prospectivo fase 2 | Gemcitabina Cisplatino | 8 (5/3) | 62% | NI ¹ |
| Arroyo y col. ⁶⁰ | Arg | Retrospectivo | Varias | 69 (54/15) | 27% | 8 ² |

Arg: Argentina; QT: Quimioterapia; N: Número de pacientes; TRG: Tasa de respuesta global; CVB: Cáncer de vesícula biliar; CC: Colangiocarcinoma; SG: Supervivencia global
¹NI: no informado; ²Solamente CVB

Antes de iniciar la descripción de los estudios sobre CVB en estadio temprano (TNM I y II) se debe tener en cuenta que la mayoría de los casos de CVB son diagnosticados de manera incidental luego de un procedimiento de colecistectomía laparoscópica, y que frente a esta situación se recomienda realizar una colecistectomía extendida. Este procedimiento quirúrgico se inicia con la inspección inicial del peritoneo y los ganglios retroperitoneales. Si el cirujano no encuentra tumor continúa con linfadenectomía ganglionar, resección en cuña del lecho vesicular (generalmente incluyendo los segmentos IVb y V del hígado) y resección de los sitios en los que fueron insertados los trocares. Esta estrategia agresiva se basa en evidencias que muestran que los tumores T2 (invasión sin penetración de la serosa) tienen metástasis en ganglios linfáticos en el 48% de los casos^{49,50}; los tumores T3 (perforación de la serosa o invasión directa del hígado y/o un órgano adyacente) presentan metástasis ganglionares en el 72% de los casos⁵⁰.

Manterola y col.⁵¹ trataron 40 pacientes en Chile con colecistectomía extendida seguida de quimioterapia con 5-fluorouracilo/leucovorina. Siguiendo la clasificación TNM⁵² para tumores malignos el nivel de penetración (T) de los tumores fue T1, T2, T3 y T4 en 8, 12, 12 y 8 pacientes, respectivamente, y con una supervivencia a los cinco años del 50%⁵¹. Igualmente, Lendoire y col.⁵³ comunicaron una SG de 53% a los cinco años en 24 pacientes con CVB de Argentina con tumores T1, T2, y T3 en 1, 12 y 11 casos, respectivamente, quienes fueron tratados con colecistectomía extendida y quimioterapia. González y col. presentaron un estudio retrospectivo en el Simposio Latinoamericano de Gastroenterología Oncológica (SLAGO) en Viña del Mar, Chile, en 2015⁵⁴. Este ensayo incluía 95 pacientes con CVB, la mayoría en estadios tempranos (T1/T2/T3 en 27/34/34 casos, respectivamente). Cuarenta y nueve (52%) fueron tratados con colecistectomía extendida; el resto con colecistectomía simple. Se utilizó adyuvancia con quimioterapia y radioterapia tridimensional. La SG a los cinco años fue 42%. Sin embargo, se observó una importante diferencia entre aquellos que recibieron colecistectomía extendida quienes alcanzaron una SG a los cinco años del 55%, y los que fueron tratados con colecistectomía simple con una SG a los cinco años del 29%. También se evaluó la supervivencia según el compromiso ganglionar en los tratados con colecistectomía

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

extendida: la SG a los cinco años fue 47% en aquellos con cuatro o más ganglios metastásicos, y 67% en los casos con menos de cuatro ganglios comprometidos. Si bien se trata de un análisis retrospectivo, los datos apoyan la noción que la colecistectomía extendida es la mejor alternativa de tratamiento para los casos de CVB en estadio temprano. Otro concepto importante que surge del análisis de las series quirúrgicas en Sudamérica es que habitualmente se indica quimioterapia adyuvante luego de la resección completa. Esto coincide con lo publicado, que da cuenta que este protocolo de tratamiento es usado en alrededor del 70% de los pacientes mundialmente para este tipo de cáncer⁵⁵. Sin embargo, debido a que las evidencias científicas que apoyan esta indicación son aún escasas, deberá ser confirmada con estudios adicionales como los que se llevan a cabo en Japón, Francia y Reino Unido, en los que se intenta obtener datos que permitan comprobar la hipótesis que la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante es mejor que la cirugía sola para el tratamiento de este tipo tumoral.

Finalmente, debemos mencionar que investigaciones realizadas en EE. UU., países de Asia y de Europa mostraron una SG a los cinco años de 54-100% para tumores T2, 16-63% para aquellos T3 y 8-25% para tumores T4⁵⁶, lo cual coincide con la SG para los tumores en estadio temprano en Sudamérica. Por lo tanto, podemos asumir que los protocolos de tratamientos del CVB temprano adoptados en Sudamérica se apoyan en evidencia clínica confiable.

Con respecto al CVB avanzado, se realizaron varios estudios sobre el tratamiento con quimioterapia. Gallardo y col.⁵⁷ en Chile publicaron los resultados de un ensayo de fase 2 con gemcitabina en 25 pacientes con CVB. La tasa de respuesta global (la suma de respuestas parciales y completas) fue 36% (9/25 pacientes evaluables para respuesta) y la de enfermedad estable 25% (6/25 pacientes) con una mediana de SG de 7 meses. Reyes-Vidal y col.⁵⁸ de Chile, presentaron en la reunión de Cáncer Gastrointestinal de la Sociedad Americana de Oncología Clínica los resultados de un estudio de fase 2 con gemcitabina y cisplatino en 42 pacientes con CVB avanzado. La tasa de respuesta global fue 48% (20/42 pacientes) con una mediana de SG de 6.5 meses. Un estudio que incluía ocho pacientes con CVB y CC de Argentina que recibieron un tratamiento similar mostró que cinco (62%) obtuvieron respuesta; los datos de SG no fueron presentados⁵⁹. Revisamos los datos clínicos de 173 pacientes con CVB y CC del Noroeste de Argentina, que habían sido tratados por médicos de ILOGI⁶⁰. Observamos diferencias claras entre las dos entidades clínicas, CVB fue más prevalente en mujeres y CC distribuido en forma pareja entre ambos sexos. Más aún, CVB fue diagnosticado en estadios más tempranos que CC lo cual puede atribuirse a que el CVB es frecuentemente diagnosticado como un hallazgo incidental. Más importante, se evaluó la respuesta a la quimioterapia basada en gemcitabina o en cisplatino en 69 pacientes (54 con CVB y 15 con CC). Dieciséis de los 54 (30%) con CVB y 3 de los 15 con CC obtuvieron respuesta a la quimioterapia. La mediana de SG en los pacientes con CVB fue 8 meses.

En estos tres estudios clínicos y en las series retrospectivas la tasa de respuesta global fue del 17 al 62%. Sin embargo, y a pesar de la buena tasa de respuesta, la SG de estos pacientes fue muy mala. En forma similar la SG del CVB avanzado en otras regiones del mundo es pobre, sin evidencia de curación en ningún subgrupo de pacientes^{61,62}. Es claro, por lo tanto, que se requiere de nuevas estrategias de tratamiento para el CVB avanzado. Éstas podrían obtenerse a través de la identificación de nuevos blancos terapéuticos. De hecho, estudios recientes en muestras de tejido de CVB se encontraron entre 1 y 2 alteraciones genómicas por tumor pasibles de terapias blanco específicas, entre ellas anomalías de los genes ERBB2, PIK3CA, CDKN2A/B y KRAS^{63,64}.

Debido a que ningún método de diagnóstico temprano ha demostrado disminuir la mortalidad, es razonable suponer que la colecistectomía simple profiláctica sería beneficiosa en una población con alto riesgo para CVB en una zona endémica, particularmente para aquellos con enfermedad litiasica del oeste de Sudamérica. En realidad, y en base a este conocimiento, el Ministerio de Salud de Chile publicó guías clínicas para el tratamiento de estos pacientes, a

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

través de las cuales se recomienda fuertemente la colecistectomía simple profiláctica para la población con litiasis vesicular, tengan o no síntomas⁶⁵. En contraste, la colecistectomía profiláctica no está recomendada para la población con enfermedad litiásica asintomática, excepto en subgrupos seleccionados⁶⁶.

En resumen, CVB es una enfermedad frecuente en varias regiones del oeste de Sudamérica con un pronóstico sombrío en la mayoría de los casos. Existe una necesidad urgente de establecer registros de alta calidad en estas regiones para realizar investigación básica y ensayos clínicos que puedan mejorar el tratamiento de los pacientes.

En conclusión, el CVB afecta preferentemente a mujeres en muchas zonas del oeste de Sudamérica. Representa un verdadero desafío para la salud pública dado que es una de las primeras causas de muerte por cáncer en estas regiones. Probablemente contribuyen a producir esta enfermedad factores genéticos, alimentarios y ambientales. Existen algunas diferencias en los tipos de alteraciones de los genes K-RAS, TP53, FHIT y p16 entre el CVB en Sudamérica y el de otras regiones. Sin embargo, y al igual que en otros países, la colecistectomía extendida y la quimioterapia adyuvante son procedimientos estándar para el tratamiento de tumores resecables, mientras que la combinación de cisplatino y gemcitabina se utiliza frecuentemente como primera línea de quimioterapia para CVB avanzado en Sudamérica. En contraste con otras regiones la colecistectomía profiláctica es una práctica común en muchas zonas de Sudamérica. Debido a la alta incidencia y mal pronóstico del CVB se debe desarrollar registros exhaustivos y de alta calidad e incrementar la investigación traslacional a efectos de disminuir el efecto negativo que tiene esta enfermedad en la población sudamericana.

Agradecimientos: Luis A. Parada recibió fondos del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET); Agencia Argentina para la Ciencia y Tecnología. Beca ANPCyT - FONCyT, PICT- 2011-1897.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2013. En: <http://globocan.iarc.fr>; consultado 4/6/2016.
2. Abriata GM, Roques LF, Macías G, Loria D. Cancer Mortality Atlas. Argentina. 2007-2011. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. En: <http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/29-Atlas-de-mortalidadopt.pdf>; consultado 4/6/2016.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. En: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/; consultado 6/6/2016.
4. Principales causas de muerte según región, sexo y año de defunción. Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) Chile, 2000-2012. En: <http://www.deis.cl/?p=2541>; consultado 10/6/2016.
5. Atlas on Line 2014. Instituto Nacional del Cáncer, José Alencar Gomes Da Silva. En: <https://mortalidade.inca.gov.br/>; consultado 15/2/2016.
6. Barrios E, Alonso R, Garau M, Musetti C. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Registro Nacional de Cáncer, Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. 2014. En: http://www.comisioncancer.org.uy/categoria_53_1.html; consultado 3/2/2016.
7. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. Lyon; IARC, 2007. En: <http://>

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

- www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/; consultado 10/2/2016.
8. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Población. En: http://www.indec.gov.ar/nivel2_default.asp?seccion=P&id_tema=2; consultado 15/2/2016.
 9. Pandey M, Shukla VK. Lifestyle, parity, menstrual and reproductive factors and risk of gallbladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12:269-72.
 10. Everson GT, McKinley C, Kern F (Jr). Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 1991; 87:237-46.
 11. Censo de Población y Vivienda. Instituto nacional de estadísticas y censos (INDEC). Argentina 2010. En: http://www.censo2010.indec.gov.ar/novedades/novedades_detalle.asp?id=20983; consultado 10/2/2016.
 12. Government from Chile. Informe de la Comisión Verdad Histórica y Nuevo Trato con los Pueblos Indígenas. Presidential Committee for Native People Affairs (ed). First edition, Santiago de Chile, 2008. En: <http://www.corteidh.or.cr/tablas/27374.pdf>; consultado 15/2/2016.
 13. Schlebusch CM, Gattepaille LM, Engström K, Vahter M, Jakobsson M, Broberg K. Human adaptation to arsenic-rich environments. *Mol Biol Evol* 2015; 32:1544-55.
 14. Báez S, Tsuchiya Y, Calvo A, et al. Genetic variants involved in gallstone formation and capsaicin metabolism, and the risk of gallbladder cancer in Chilean women. *World J Gastroenterol* 2010; 16:372-8.
 15. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012; 6:172-87.
 16. Mathur SK, Duhan A, Singh S, et al. Correlation of gallstone characteristics with mucosal changes in gall bladder. *Trop Gastroenterol* 2012; 33:39-44.
 17. Serra I, Yamamoto M, Calvo C, et al. Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population. *Int J Cancer* 2002; 102:407-11.
 18. López-Carrillo L, Hernández Avila M, Dubrow R. Chili pepper consumption and gastric cancer in Mexico: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:263-71.
 19. Archer VE, Jones DW. Capsaicin pepper, ethnicity. *Med Hypotheses* 2002; 59:450-7.
 20. Ghadirian P, Ekoé JM, Thouez JP. Food habits and esophageal cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 1992; 16:163-8.
 21. Tsuchiya Y, Terao M, Okano K, et al. Mutagenicity and mutagen of the red chili pepper as gallbladder cancer risk factor in Chilean women. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2011; 12:471-6.
 22. Asai T, Tsuchiya Y, Okano K, et al. Aflatoxin contamination of red chili pepper from Bolivia and Peru, countries with high gallbladder cancer incidence rates. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13:5167-70.
 23. Nogueira L, Foerster C, Groopman J, Egner P, Koshiol J, Ferreccio C. Association of aflatoxin with gallbladder cancer in Chile. *JAMA* 2015; 313:2075-6.
 24. Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer* 1995; 76:1747-56.
 25. Welton JC, Marr JS, Friedman SM. Association between hepatobiliary cancer and typhoid carrier state. *Lancet* 1979; 1:791-4.
 26. Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:745-50.
 27. Pandey M. Risk factors for gallbladder reappraisal. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12:15-24.
 28. Matsuba T, Qiu D, Kurosawa M, et al. JACC Study Group. Overview of epidemiology of bile duct and gallbladder cancer focusing on the JACC Study. *J Epidemiol* 2005; 15 Suppl 2: S150-6.
 29. Rai R, Sharma KL, Misra S, Kumar A, Mittal B. PSCA gene variants (rs2294008 and rs2978974) confer increased susceptibility of gallbladder carcinoma in females. *Gene* 2013; 530:172-7.
 30. Castillo JA, García PM, Roa JC. Alteraciones genéticas en lesiones preneoplásicas y neoplásicas de la vesícula biliar. *Rev Med Chile* 2010; 138:595-604.

Cáncer de vesícula biliar. Experiencia en Sudamérica

Gerardo Arroyo, Alberto Gentile, y Luis A. Parada

31. Parada LA, Hallén M, Tranberg KG, et al. Frequent rearrangements of chromosomes 1, 7, and 8 in primary liver cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 23:26-35.
32. Gorunova L, Parada LA, Limon J, et al. Nonrandom chromosomal aberrations and cytogenetic heterogeneity in gallbladder carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 26:312-21.
33. Roa I, de Aretxabala X, Fuentealba P, Cabrera ME, Araya JC, Roa J. DNA content and survival in subserous gallbladder carcinoma. *Rev Med Chile* 2004; 132:794-800.
34. Wistuba II, Sugio K, Hung J, et al. Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder carcinoma in Chile. *Cancer Res* 1995; 55:2511-5.
35. Pai RK, Mojtahed K, Pai RK. Mutations in the RAS/ RAF/MAP kinase pathway commonly occur in gallbladder adenomas but are uncommon in gallbladder adenocarcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011; 19:133-40.