

## Editorial

### Desafío del cáncer de vesícula biliar: Un llamado a la investigación

 Apuril Céspedes, Nelson<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Servicio II Cátedra de Cirugía. San Lorenzo, Paraguay.

#### Como referenciar este artículo | How to reference this article:

Apuril Céspedes N. Desafío del cáncer de vesícula biliar: Un llamado a la investigación.

An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción), Abril - 2024; 57(1): 13-18

Estimados lectores,

En el panorama de la oncología, el cáncer de vesícula biliar ha permanecido durante mucho tiempo en las sombras, eclipsado por otras formas más comunes de cáncer. Sin embargo, su impacto en la salud pública es cada vez más evidente. Es en este contexto que dedicamos esta editorial para resaltar la importancia crítica de investigar esta patología.

El carcinoma de vesícula biliar (CVB), aunque relativamente raro, es el colangiocarcinoma más común del árbol biliar y constituye una malignidad agresiva y letal con un pronóstico sombrío. Cada año 122.491 personas son diagnosticadas con cáncer de vesícula biliar y 89.055 personas padecen a causa de esta patología a nivel mundial <sup>(1)</sup>. Aunque la supervivencia a 5 años ha aumentado progresivamente a entre el 7% y el 20%, los pacientes con enfermedad avanzada aún tienen una supervivencia a 5 años inferior al 5% <sup>(2)</sup>.

El CVB, a pesar de ser poco frecuente en la mayoría de los países, presenta una notable variabilidad geográfica <sup>(3)</sup>. Las diferencias en la distribución geográfica de la incidencia

pueden ser explicadas por diferentes factores: mutaciones genéticas, nivel socioeconómico y factores ambientales <sup>(4)</sup>. Casi el 40% de los países con las tasas de incidencia más altas (15 de 38 países con tasas  $\geq 1.3/100,000$ ) se encuentran en América del Sur, Asia del Sur y Asia Sudoriental. Las poblaciones indígenas en América del Sur (particularmente en las zonas andinas), el norte de India y el este de Asia tienen tasas particularmente altas de cáncer de vesícula biliar <sup>(3,6)</sup>.

El pronóstico no es alentador ya que se estima que habrá un aumento sustancial en las tasas de CVB para el año 2040 debido al envejecimiento de la población y la obesidad <sup>(2,5,6)</sup>. Generalmente el cáncer de vesícula biliar se observa principalmente en personas mayores (edad media al diagnóstico: 72 años), pero también puede desarrollarse en personas más jóvenes <sup>(7)</sup>. En el trabajo "Prevalencia de cáncer de vesícula en pacientes pos operados de colecistectomía en un Hospital de Tercer Nivel en el 2021 en Paraguay" publicado en esta edición, la edad media de los 65 pacientes colecistectomizados fue de 39 años (rango: 14-77 años), entre estos se diagnosticaron 2 pacientes con carcinomas mal diferenciados; sería interesante definir con exactitud la

**Autor correspondiente:** Prof. Dr. Nelson R. Apuril Céspedes. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Servicio II Cátedra de Cirugía. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: [nelsonapuril@yahoo.es](mailto:nelsonapuril@yahoo.es)

**Editor responsable:** Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez, Prof. Dra. Lourdes Talavera.

Fecha de recepción el 25 de marzo del 2024; aceptado el 02 de abril del 2024.

edad de las personas con CVB en Paraguay considerando que la mayoría de las personas a nivel mundial tienen 65 años o más cuando esta patología es detectada.

El CVB es una enfermedad silenciosa y despiadada que a menudo se diagnostica en etapas avanzadas, lo que reduce drásticamente las opciones de tratamiento y las tasas de supervivencia. La colecistectomía profiláctica es una de las estrategias propuestas por algunos grupos en Latinoamérica para disminuir la mortalidad, pero su costo-efectividad es cuestionable<sup>(6,8)</sup>. Una forma de mejorar el rendimiento de la colecistectomía profiláctica sería identificando factores de riesgo moleculares que, en combinación con los conocidos actualmente, detecten a los pacientes con un riesgo muy alto de desarrollar cáncer de vesícula biliar. Actualmente la información disponible en relación a la biología molecular del cáncer biliar, incluido el CVB, es muy limitada, aún más en Sudamérica<sup>(1,9)</sup>.

Entre los factores de riesgo para el cáncer de vesícula biliar conocidos, la inflamación crónica de la vesícula biliar es un vínculo común entre muchos<sup>(10)</sup>. Por ejemplo, en presencia de cálculos biliares, la vesícula biliar libera bilis más lentamente, esto determina una mayor exposición de las células de la vesícula biliar a los químicos en la bilis durante más tiempo de lo habitual, provocando irritación e inflamación. Cabe resaltar que en uno de los trabajos publicados en esta editorial "Cáncer de vesícula biliar, experiencia del Servicio de Cirugía General del Hospital Nacional de Itauguá del 2010 al 2020", la etiología principal del cáncer vesicular fue la colelitiasis de acuerdo con cuanto señalado en literatura.

En línea general, el cáncer puede ser causado por cambios en el ADN (mutaciones) que activan los oncogenes o desactivan los genes supresores de tumores. Por lo general, se necesitan cambios en muchos genes diferentes para que una célula se convierta en cáncer. Algunas personas heredan mutaciones del ADN de sus padres que aumentan en gran

medida su riesgo de ciertos cánceres como el CA mamario, cuando asociado a mutaciones germinales en los genes *BRCA1* e *BRCA2*. Por lo que respecta al CVB, las mutaciones genéticas relacionadas con los cánceres de vesícula biliar generalmente se adquieren durante la vida en lugar de ser heredadas. Algunos de los cambios genéticos que conducen al cáncer de vesícula biliar podrían ser causados por la inflamación crónica entre otros factores. Muchos cambios genéticos podrían ser simplemente eventos aleatorios que a veces ocurren dentro de una célula, sin tener una causa externa.

Se han postulado dos modelos en el CVB: metaplasia a displasia y adenoma a displasia. El primero muestra alteraciones en genes supresores de tumores (*CDKN2A*, *p53*, *p57*, *KIP2*), moléculas de adhesión (CEA, CD99), oncogenes (*C-erb-B2*, *KRAS*) entre otros. En el modelo de adenoma-carcinoma, se han reportado alteraciones en moléculas de adhesión celular (CD54 y CD56) y mutaciones de los genes *CTNNB1*, *STK11*, *APC*. El modelo de metaplasia-displasia (asociado a colelitiasis) tiene mayor aceptación porque estas alteraciones histológicas son más frecuentes en el CVB en comparación con los pólipos adenomatosos<sup>(3,6)</sup>.

A pesar de la creciente incidencia del CVB en todo el mundo, los avances en su diagnóstico, tratamiento y prevención han sido notablemente limitados. Esto subraya la urgencia de intensificar los esfuerzos de investigación dedicados a comprender mejor esta enfermedad y desarrollar estrategias más efectivas para combatirla con más razón teniendo en cuenta los datos epidemiológicos a nivel regional.

En nombre de la Editorial de la Facultad de Ciencias Médicas y de toda la comunidad científica del Paraguay, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todos los colegas que han contribuido con sus investigaciones sobre el cáncer de vesícula biliar e incentivar a toda la comunidad a seguir investigando. Sus dedicadas y valiosas

contribuciones no solo enriquecen nuestro conocimiento colectivo sobre esta patología, sino que también son fundamentales para avanzar en la lucha contra la misma.

*\*Las Tasas de Incidencia y Mortalidad Estandarizada por Edad más altas se han reportado en Bolivia (14.0% y 10.6%, respectivamente), Chile (9.3% y 5.4%) donde el CVB es la segunda causa principal de muerte por cáncer en mujeres, y Perú (4.8% y 3.1%).*

**Prof. Dr. Nelson R. Apuril Céspedes**

Universidad Nacional de Asunción.

Facultad de Ciencias Médicas-Hospital de Clínicas.

Servicio II Cátedra de Cirugía.

## Referencias Bibliográficas

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed 2nd April 2024;.
2. Vuthaluru, S., Sharma, P., Chowdhury, S., & Are, C. (2023). Global epidemiological trends and variations in the burden of gallbladder cancer. *Journal of surgical oncology*, 128(6), 980-988. <https://doi.org/10.1002/jso.27450>
3. Roa, J.C., García, P., Kapoor, V.K. et al. Gallbladder cancer. *Nat Rev Dis Primers* 8, 69 (2022). <https://doi-org.pros2.lib.unimi.it/10.1038/s41572-022-00398-y>
4. Malik, H., Izwan, S., Ng, J., Teng, R., Chan, E., Damodaran Prabha, R., & Puhalla, H. (2023). Incidence and management of gallbladder cancer in cholecystectomy specimens: a 5-year tertiary centre experience. *ANZ journal of surgery*, 93(10), 2481-2486. <https://doi.org/10.1111/ans.18577>
5. Gallbladder cancer mortality in both sexes, worldwide, 2018. Estimated age-standardized rates (World) per 100,000 per year. Data source: GLOBOCAN 2018. WHO, IARC: <https://gco.iarc.fr/to>
6. Salazar, M., Ituarte, C., Abriata, M., Santoro, F., & Arroyo, G. (2019). Gallbladder cancer in South America: epidemiology and prevention. *Chinese Clinical Oncology*, 8(4), 32. doi:10.21037/cco.2019.07.12
7. Gomez-Paz, Sandra MD1; Patel, Shruti MD1; Rizvon, Kaleem MBBS, FAGG2. An Unusual Case of Gallbladder Cancer in a Young Male: 1392. *American Journal of Gastroenterology* 113():p S799, October 2018.
8. Arroyo, G., Gentile, A., & Parada, L. (2016). Gallbladder cancer: South American experience. *Chinese Clinical Oncology*, 5(5), 67. doi:10.21037/cco.2016.10.01
9. Zollner, L., Boekstegers, F., Barahona Ponce, C., Scherer, D., Marcelain, K., Gárate-Calderón, V., Waldenberger, M., Morales, E., Rojas, A., Muñoz, C., Retamales, J., De Toro, G., Kortmann, A. V., Barajas, O., Rivera, M. T., Cortés, A., Loader, D., Saavedra, J., Gutiérrez, L., Ortega, A., ... Lorenzo Bermejo, J. (2023). Gallbladder Cancer Risk and Indigenous South American Mapuche Ancestry: Instrumental Variable Analysis Using Ancestry-Informative Markers. *Cancers*, 15(16), 4033. <https://doi.org/10.3390/cancers15164033>
10. Li, Y., Zhang, J., & Ma, H. (2014). Chronic inflammation and gallbladder cancer. *Cancer letters*, 345(2), 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.034>.

## Editorial

### Gallbladder Cancer Challenge: Research needs to be encouraged

 Apuril Céspedes, Nelson<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Servicio II Cátedra de Cirugía. San Lorenzo, Paraguay.

**Como referenciar este artículo | How to reference this article:**

Apuril Céspedes N. Desafío del cáncer de vesícula biliar: Un llamado a la investigación.

An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción), Abril - 2024; 57(1): 13-18

Dear readers,

In the oncology landscape, gallbladder cancer has long lingered in the shadows, overshadowed by more common forms of cancer. However, its impact on public health is becoming increasingly evident. It is in this context that we dedicate this editorial to highlight the critical importance of researching this pathology.

Gallbladder carcinoma (GBC), although relatively rare, is the most common biliary tree malignancy and constitutes an aggressive and lethal malignancy with a grim prognosis. Each year, 122,491 people are diagnosed with gallbladder cancer, and 89,055 people suffer from this pathology globally <sup>(1)</sup>. Although 5-year survival rates have progressively increased to between 7% and 20%, patients with advanced disease still have a 5-year survival rate of less than 5% <sup>(2)</sup>.

GBC, despite being uncommon in most countries, exhibits notable geographical variability <sup>(3)</sup>. Differences in the geographical distribution of incidence can be explained by various factors: genetic mutations, socioeconomic status, and environmental

factors <sup>(4,5)</sup>. Nearly 40% of countries with the highest incidence rates (15 out of 38 countries with rates  $\geq 1.3/100,000$ ) are located in South America, South Asia, and Southeast Asia. Indigenous populations in South America (particularly in the Andean region), northern India, and East Asia have particularly high rates of gallbladder cancer <sup>(3,6)</sup>.

The prognosis is not encouraging as there is an estimated substantial increase in GBC rates by 2040 due to population aging and obesity <sup>(2,5,6)</sup>. Generally, gallbladder cancer is primarily observed in older individuals (average age at diagnosis: 72 years), but it can also develop in younger people <sup>(7)</sup>. In the study "Prevalence of gallbladder cancer in post-cholecystectomy patients in a Third Level Hospital in 2021 in Paraguay" published in this edition, the average age of the 65 cholecystectomized patients was 39 years (range: 14-77 years), among whom 2 patients were diagnosed with poorly differentiated carcinomas; it would be interesting to precisely define the age of individuals with GBC in Paraguay considering that most people worldwide are 65 years or older when this pathology is detected.

GBC is a silent and ruthless disease often diagnosed in advanced stages, drastically

**Autor correspondiente:** Prof. Dr. Nelson R. Apuril Céspedes. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Servicio II Cátedra de Cirugía. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: nelsonapuril@yahoo.es

**Editor responsable:** Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez, Prof. Dra. Lourdes Talavera.

Fecha de recepción el 25 de marzo del 2024; aceptado el 02 de abril del 2024.

reducing treatment options and survival rates. Prophylactic cholecystectomy is one of the strategies proposed by some groups in Latin America to decrease mortality, but its cost-effectiveness is questionable<sup>(6,8)</sup>. One way to improve the performance of prophylactic cholecystectomy would be to identify molecular risk factors that, in combination with those currently known, detect patients at very high risk of developing gallbladder cancer. Currently, the available information regarding the molecular biology of biliary cancer, including GBC, is very limited, even more so in South America<sup>(1,9)</sup>.

Among the known risk factors for gallbladder cancer, chronic inflammation of the gallbladder is a common link among many<sup>(10)</sup>. For example, in the presence of gallstones, the gallbladder releases bile more slowly, leading to prolonged exposure of gallbladder cells to chemicals in bile, causing irritation and inflammation. It is worth noting that in one study published in this editorial "Gallbladder cancer, experience of the General Surgery Service of the Itauguá National Hospital from 2010 to 2020", the main etiology of gallbladder cancer was cholelithiasis as indicated in the literature.

In general, cancer can be caused by changes in DNA (mutations) that activate oncogenes or deactivate tumor suppressor genes. Usually, changes in many different genes are needed for a cell to become cancerous. Some people inherit DNA mutations from their parents that greatly increase their risk of certain cancers such as breast cancer when associated with germline mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. Regarding GBC, genetic mutations related to gallbladder cancers are generally acquired during life rather than inherited. Some of the genetic changes that lead to gallbladder cancer could be caused by chronic inflammation among other factors. Many genetic changes could simply be random events that sometimes occur within a cell, without having an external cause.

Two models have been proposed in GBC: metaplasia to dysplasia and adenoma to dysplasia. The former shows alterations in

tumor suppressor genes (*CDKN2A*, *p53*, *p57*, *KIP2*), adhesion molecules (CEA, CD99), oncogenes (*C-erb-B2*, *KRAS*), among others. In the adenoma-carcinoma model, alterations in cell adhesion molecules (CD54 and CD56) and mutations of the *CTNNB1*, *STK11*, *APC* genes have been reported. The metaplasia-dysplasia model (associated with cholelithiasis) is more accepted because these histological alterations are more frequent in GBC compared to adenomatous polyps<sup>(3,6)</sup>.

Despite the increasing incidence of GBC worldwide, advances in its diagnosis, treatment, and prevention have been notably limited. This underscores the urgency of intensifying research efforts dedicated to better understanding this disease and developing more effective strategies to combat it, especially considering the epidemiological data at the regional level.

On behalf of the Editorial Board of the Faculty of Medical Sciences and the entire scientific community of Paraguay, I would like to express my sincere gratitude to all colleagues who have contributed their research on gallbladder cancer and encourage the entire community to continue researching. Your dedicated and valuable contributions not only enrich our collective knowledge of this pathology but are also essential to advancing the fight against it.

*\*The highest Age-Standardized Incidence and Mortality Rates have been reported in Bolivia (14.0% and 10.6%, respectively), Chile (9.3% and 5.4%), where GBC is the second leading cause of cancer death in women, and Peru (4.8% and 3.1%).*

**Prof. Dr. Nelson R. Apuril Céspedes**

Universidad Nacional de Asunción.  
Facultad de Ciencias Médicas-Hospital de Clínicas.  
Servicio II Cátedra de Cirugía.

## Bibliographic References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed 2nd April 2024.
2. Vuthaluru, S., Sharma, P., Chowdhury, S., & Are, C. (2023). Global epidemiological trends and variations in the burden of gallbladder cancer. *Journal of surgical oncology*, 128(6), 980-988. <https://doi.org/10.1002/jso.27450>
3. Roa, J.C., García, P., Kapoor, V.K. et al. Gallbladder cancer. *Nat Rev Dis Primers* 8, 69 (2022). <https://doi-org.pros2.lib.unimi.it/10.1038/s41572-022-00398-y>
4. Malik, H., Izwan, S., Ng, J., Teng, R., Chan, E., Damodaran Prabha, R., & Puhalla, H. (2023). Incidence and management of gallbladder cancer in cholecystectomy specimens: a 5-year tertiary centre experience. *ANZ journal of surgery*, 93(10), 2481-2486. <https://doi.org/10.1111/ans.18577>
5. Gallbladder cancer mortality in both sexes, worldwide, 2018. Estimated age-standardized rates (World) per 100,000 per year. Data source: GLOBOCAN 2018. WHO, IARC: <https://gco.iarc.fr/to>
6. Salazar, M., Ituarte, C., Abriata, M., Santoro, F., & Arroyo, G. (2019). Gallbladder cancer in South America: epidemiology and prevention. *Chinese Clinical Oncology*, 8(4), 32. doi:10.21037/cco.2019.07.12
7. Gomez-Paz, Sandra MD1; Patel, Shruti MD1; Rizvon, Kaleem MBBS, FACG2. An Unusual Case of Gallbladder Cancer in a Young Male: 1392. *American Journal of Gastroenterology* 113():p S799, October 2018.
8. Arroyo, G., Gentile, A., & Parada, L. (2016). Gallbladder cancer: South American experience. *Chinese Clinical Oncology*, 5(5), 67. doi:10.21037/cco.2016.10.01
9. Zollner, L., Boekstegers, F., Barahona Ponce, C., Scherer, D., Marcelain, K., Gárate-Calderón, V., Waldenberger, M., Morales, E., Rojas, A., Muñoz, C., Retamales, J., De Toro, G., Kortmann, A. V., Barajas, O., Rivera, M. T., Cortés, A., Loader, D., Saavedra, J., Gutiérrez, L., Ortega, A., ... Lorenzo Bermejo, J. (2023). Gallbladder Cancer Risk and Indigenous South American Mapuche Ancestry: Instrumental Variable Analysis Using Ancestry-Informative Markers. *Cancers*, 15(16), 4033. <https://doi.org/10.3390/cancers15164033>
10. Li, Y., Zhang, J., & Ma, H. (2014). Chronic inflammation and gallbladder cancer. *Cancer letters*, 345(2), 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.034>.