

CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR: APORTES DE LA CIENCIA CHILENA A UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA GLOBALMENTE DESIGUAL^a

DR. JUAN CARLOS ROA STRAUCH^b

Profesor titular, Pontificia Universidad Católica de Chile

GALLBLADDER CANCER: CONTRIBUTIONS OF CHILEAN SCIENCE TO A GLOBALLY UNEQUAL PUBLIC HEALTH PROBLEM

Abstract

Background: Gallbladder cancer (GBC) is a highly lethal malignancy with striking geographic disparities. Chile consistently reports among the highest global incidence and mortality rates, particularly affecting women and indigenous populations in the southern regions. This epidemiological reality has driven an intensive national research agenda over the past three decades, yielding contributions of global significance. Findings: Chilean studies have been instrumental in clarifying the natural history of GBC. Clinical and population-based cohorts established the lithiasis-dysplasia-carcinoma sequence, defined timelines of progression from preneoplastic lesions, and provided the rationale for preventive cholecystectomy policies. Genomic and ancestry-based research identified genetic variants and susceptibilities unique to Chilean populations, while investigations into environmental and infectious exposures—such as chronic enteric bacterial infection and aflatoxin exposure—highlighted their roles in gallbladder carcinogenesis. In the field of molecular pathology, Chilean contributions include the characterization of tumor suppressor gene inactivation, oncogene activation, and epigenetic dysregulation, together with the development of translational predictive models that integrate clinical and molecular variables. Participation in international consortia has led to incorporation of these findings into consensus classifications, reporting standards, and staging systems. Surgical innovation in Chile advanced the stlocalization and radical resection, demonstrated the prognostic impact of tumor localization and validated minimally invasive approaches. Oncologic management has also evolved with evidence supporting combined chemotherapy regimens, as well as the incor-

^a Conferencia pronunciada en la ceremonia de inauguración del año académico al recibir el Premio a la Investigación Médica de la Academia Chilena de Medicina 2024, 12 de marzo de 2025.

^b Jefe de la División de Patología, Laboratorio e imágenes. Jefe Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Email: jcroas@gmail.com

poration of adjuvant and neoadjuvant strategies in high-risk subsets. Conclusions: Collectively, these contributions underscore the pivotal role of Chilean science in global understanding of GBC. By integrating epidemiology, pathology, molecular biology, surgery, and oncology, Chile has emerged as a reference point in a historically neglected malignancy. This body of work highlights both the scientific and public health relevance of GBC in high-incidence settings, while providing a model of how regionally driven research can influence international standards of cancer prevention, diagnosis, and treatment.

Keywords: Gallbladder neoplasms; Lithiasis; Carcinoma; Incidence; Cholecystectomy; Surgery pathology, Molecular; Epigenetic; Genetic; Neoadjuvant therapy.

Resumen

Antecedentes: El cáncer de vesícula biliar (CVB) es una neoplasia altamente letal con notorias disparidades geográficas. Chile exhibe de forma consistente una de las tasas de incidencia y mortalidad más elevadas del mundo, con un impacto mayor en mujeres y poblaciones indígenas del sur. Esta realidad ha impulsado en las últimas tres décadas una intensa agenda de investigación nacional con aportes de alcance internacional. **Hallazgos:** Estudios chilenos han sido clave para definir la historia natural del CVB. Cohortes clínicas y poblacionales confirmaron la secuencia litiasis-displasia-carcinoma, precisaron los tiempos de progresión de lesiones preneoplásicas y sustentaron políticas de colecistectomía preventiva. Investigaciones genómicas y de ancestría identificaron variantes genéticas y susceptibilidades propias de la población, mientras que estudios ambientales e infecciosos evidenciaron el rol de infecciones entéricas y aflatoxinas en la carcinogénesis. En patología molecular se caracterizaron alteraciones en genes supresores, oncogenes y mecanismos epigenéticos, junto con modelos predictivos traslacionales que integran variables clínicas y moleculares. La activa participación en consorcios internacionales permitió incorporar estos hallazgos en clasificaciones, guías diagnósticas y sistemas de estadificación. La cirugía chilena contribuyó a estandarizar la resección radical, demostrar el valor pronóstico de la localización tumoral y validar enfoques mínimamente invasivos. En oncología se fortaleció la evidencia sobre esquemas combinados de quimioterapia y se documentó el beneficio de estrategias adyuvantes y neoadyuvantes en pacientes de alto riesgo. **Conclusiones:** En conjunto, estos avances consolidan el rol de la ciencia chilena en la comprensión global del CVB. La integración de epidemiología, patología, biología molecular, cirugía y oncología posiciona a Chile como referente internacional en una neoplasia históricamente desatendida, aportando un modelo regional de investigación traslacional con impacto en salud pública y práctica clínica mundial.

Palabras clave: Neoplasias de la vesícula biliar; Litiasis; Carcinoma; Incidencia; Colecistectomía; Patología Molecular; Epigenética; Genética; Terapia neoadyuvante.

INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente artículo es ofrecer una revisión sistemática y crítica de los principales aportes realizados por la investigación chilena en el ámbito del cáncer de vesícula biliar, abarcando desde la descripción epidemiológica y patogénica hasta los avances en diagnóstico, patología quirúrgica y tratamiento. La producción científica

nacional en este campo ha alcanzado un volumen y una calidad que la sitúan como referente internacional, reflejando no solo la alta incidencia y mortalidad de esta neoplasia en Chile, sino también el compromiso sostenido de la comunidad científica por generar conocimiento aplicable a la práctica clínica y a la salud pública.

Dada la extensión del material publicado, y en consideración a las limitaciones editoriales, no todos los estudios podrán ser citados en forma exhaustiva; sin embargo, los principales hallazgos han sido integrados en la discusión. Con el fin de estructurar adecuadamente el análisis, esta revisión se organiza en las siguientes secciones: epidemiología, patogenia, patología quirúrgica, tratamiento quirúrgico y oncológico, finalizando con una sección de discusión y conclusiones que sintetiza los avances y proyecta sus implicancias futuras en investigación traslacional y en estrategias de prevención y manejo clínico.

1. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR EN CHILE

Chile presenta una de las tasas más altas de mortalidad por cáncer de vesícula biliar (CVB) a nivel mundial, concentrada principalmente en regiones del sur y en poblaciones indígenas. Investigaciones sobre mortalidad y hospitalizaciones han mostrado una disminución parcial tras la implementación del GES de colecistectomía preventiva, aunque persisten desigualdades regionales y se ha evidenciado la necesidad de actualizar dicha política⁽¹⁾. En las últimas dos décadas se ha documentado una reducción en la mortalidad, pero la multicausalidad de la enfermedad –resultado de la interacción entre factores biológicos, tóxicos y sociales– continúa siendo un desafío. A nivel global, el CVB presenta una distribución geográfica muy desigual: mientras Europa occidental y Norteamérica muestran descensos sostenidos desde 1990, la incidencia se mantiene o incluso aumenta en Asia (particularmente en India y Corea del Sur) y en América Latina, donde Chile y Bolivia encabezan las tasas. Según el *Global Burden of Disease Study 2021*, se estimaron 216.768 casos nuevos y 171.961 muertes en 2021, con tasas en el sur de Chile que superan ampliamente el promedio mundial, especialmente en mujeres. En contraste con países de altos ingresos, las proyecciones para Chile anticipan que, sin reforzar la prevención primaria y secundaria, la carga absoluta de la enfermedad seguirá siendo elevada hasta el año 2050 debido al envejecimiento poblacional y la persistencia de factores de riesgo (Globocan 2021).

En Chile actualmente existen dos grandes proyectos que apuntan a contestar numerosas preguntas de investigación epidemiológicas.

Por un lado, el consorcio EULAT constituye una alianza estratégica entre Europa y América Latina enfocada en la investigación del cáncer digestivo, con énfasis en poblaciones con alta carga de enfermedad. Su objetivo es fortalecer la cooperación científica,

estandarizar metodologías y generar plataformas de datos comparables que permitan avanzar en el entendimiento de los determinantes genéticos, ambientales y sociales del cáncer. En el caso particular de Chile, EULAT ofrece una oportunidad única para situar la experiencia nacional en cáncer de vesícula biliar dentro de un marco global, potenciando tanto la validación internacional de hallazgos locales como la incorporación de nuevas tecnologías en prevención, diagnóstico y tratamiento⁽²⁾.

En paralelo, el consorcio *Biliary Longitudinal Study* (BILS) nace de la asociación de *National Institutes of Health* (USA) y Chile y se centra en la biología, epidemiología y patología de las lesiones biliares y su progresión hacia cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma. A través de la integración de patólogos, clínicos y científicos básicos, BILS busca caracterizar en profundidad las lesiones precursoras, estandarizar criterios diagnósticos y facilitar la comparación de cohortes internacionales. Para Chile, esta colaboración resulta particularmente valiosa dado el elevado impacto del cáncer de vesícula biliar en la población, ya que permite validar hallazgos nacionales en un escenario global y abrir nuevas líneas de investigación traslacional con impacto clínico y en políticas de salud pública⁽³⁾.

Entre los factores de riesgo mejor documentados en Chile se encuentran:

1. *Litiasis biliar crónica*: Es el principal factor predisponente. Se ha demostrado que cálculos grandes (> 3 cm) de colesterol aumentan significativamente el riesgo de progresión maligna⁽⁴⁾.
2. *Factores ambientales y dietéticos*: exposición a aflatoxinas, dietas altas en carbohidratos refinados y grasas saturadas, y consumo de agua con arsénico en zonas del norte⁽⁵⁾.
3. *Factores genéticos y ancestría*: estudios del consorcio EULAT⁽⁶⁾ y nacionales han vinculado la ascendencia mapuche y variantes en genes como *ABCG8* e *IL8* con mayor susceptibilidad⁽⁷⁾.
4. *Infecciones y contaminantes biológicos*: la infección crónica por *Salmonella Typhi* genera un microambiente inflamatorio propicio para la carcinogénesis⁽⁸⁾.
5. *Otros factores*: posibles efectos de pesticidas, contaminantes industriales y la obesidad/metabolismo alterado, muy prevalentes en Chile, que favorecen la litogénesis⁽⁹⁾.

2. PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR: VÍAS HISTOGÉNICAS DE PROGRESIÓN TUMORAL

2.1 Secuencia inflamación-displasia-carcinoma

Predominante en zonas endémicas del sur de Chile, esta vía constituye el eje central de la carcinogénesis vesicular. Se inicia con inflamación crónica secundaria a litiasis biliar, que genera daño epitelial persistente y conduce a metaplasia, displasia de bajo y alto grado, carcinoma *in situ* y, finalmente, carcinoma invasor⁽¹⁰⁾. El *Biliary Longitudi-*

nal Study (BILS) ha documentado prospectivamente esta evolución, estimando riesgos acumulativos y tiempos de transición entre etapas⁽³⁾. Un estudio precisó los intervalos promedio de progresión desde displasia hasta carcinoma, lo que ha permitido dimensionar la ventana temporal de intervención preventiva⁽¹¹⁾.

Un hallazgo particularmente influyente fue la correlación entre el espesor de la pared vesicular como factor predictor de CVB⁽¹²⁾. Este criterio morfológico fue posteriormente incorporado al modelo de imagenología GB-RAD⁽¹³⁾, integrando evidencia anatomopatológica en algoritmos radiológicos para estratificación de riesgo, lo que representa un ejemplo concreto de la traslación de hallazgos locales a marcos internacionales.

2.2 Secuencia adenoma-carcinoma

Menos frecuente, pero biológicamente relevante, esta vía explica un subgrupo de tumores derivados de adenomas vesiculares, que progresan a través de displasia de alto grado hacia carcinoma invasor, diferenciándola del modelo *de novo* clásico. Aunque minoritaria, esta secuencia constituye un modelo alternativo de progresión que coexiste con la vía inflamatoria y sugiere heterogeneidad en los subtipos biológicos de CVB, con implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas⁽¹⁴⁾.

2.3 Rol de la inflamación crónica en la carcinogénesis y en el microambiente tumoral

La inflamación persistente es el motor patogénico dominante en el CVB. Se demostró que la inyección inflamatoria puede iniciarse incluso antes de la formación de cálculos detectables, mediada por microlesiones epiteliales, alteraciones en la composición de la bilis y disbiosis de la microbiota local. Este entorno inflamatorio genera estrés oxidativo, activa rutas de señalización como NF- κ B, y promueve la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) que favorecen la acumulación de mutaciones somáticas y la inestabilidad genómica^(10,15).

En paralelo, cofactores como la infección crónica por *Salmonella Typhi*⁽⁸⁾ y la exposición a aflatoxinas⁽⁵⁾ actúan como aceleradores de la respuesta inflamatoria y moduladores del riesgo carcinogénico. La inflamación, además, modela el microambiente tumoral invasor, caracterizado por infiltrados inmunes, angiogénesis reactiva, remodelación del estroma y mecanismos de inmunoevasión. La expresión de PD-L1 (*Programmed death cell ligand*), reportada en cohortes chilenas⁽¹⁵⁾, refleja esta interacción y constituye un marcador clave con implicancias terapéuticas para la selección de pacientes candidatos a inmunoterapia.

2.4 Alteraciones genéticas, epigenéticas y vías moleculares

El CVB presenta un perfil genómico complejo, en el que destacan eventos recurrentes y progresivos:

- a) Mutaciones en TP53 y KRAS asociadas a etapas precoces y avanzadas de la carcinogénesis⁽¹⁶⁾.
- b) Pérdidas de heterocigosidad (LOH) en 3p, 8p, 9p y 22q, que marcan la inestabilidad cromosómica como proceso acumulativo⁽¹⁷⁾.
- c) Amplificaciones en 7p, 8q y 20q, y pérdidas en 9p y 18q en series citogenéticas chilenas, reforzando la noción de progresión clonal⁽¹⁰⁾.
- d) Metilación aberrante de promotores de genes supresores como *p16INK4a* y *CDH1*, evento temprano en la secuencia inflamación-displasia-carcinoma, con valor como biomarcador diagnóstico y pronóstico⁽¹⁸⁾.
- e) En el plano funcional, la activación de vías de señalización constituye un hallazgo decisivo: EGFR, PI3K/AKT/mTOR y MAPK, fundamentales para proliferación y resistencia a apoptosis⁽¹⁹⁾.
- f) HSP90, identificado como chaperona nodal. Su inhibición con 17-AAG reduce la viabilidad tumoral, induce apoptosis, bloquea proteínas cliente (EGFR, AKT, p-ERK, ciclina D1) y logra reducciones significativas en modelos xenoinjerto⁽²⁰⁾.
- g) mTOR (*mammalian target of rapamycin*): inhibidores como rapamicina y WYE-354 demostraron potente supresión tumoral en modelos preclínicos (Weber et al.), validando el eje AKT/mTOR como blanco estratégico⁽²¹⁾.
- h) Hippo-YAP1, activa en lesiones displásicas y carcinomas, propuesta como diana emergente de proliferación y resistencia⁽²²⁾.

Estas observaciones configuran un mapa traslacional de señalización donde rutas canónicas (EGFR/PI3K/mTOR/MAPK) se combinan con vías emergentes (Hippo-YAP1), abriendo un espectro de oportunidades para terapias dirigidas y combinadas.

2.5 Biomarcadores pronósticos y predictivos

- a) p53 y Ki-67: indicadores de proliferación y progresión, asociados a mal pronóstico⁽²³⁾.
- b) HER2/neu (ERBB2): sobreexpresión y amplificación en carcinomas de tipo intestinal. Validada por estudios chilenos y latinoamericanos, habilita terapias anti-HER2 en subgrupos seleccionados^(24,25).
- c) PD-L1: marcador de inmunoevasión tumoral y de selección para inhibidores de *checkpoint*⁽¹⁵⁾.

- d) ENT1: actúa como predictor de respuesta a gemcitabina y factor pronóstico⁽²⁶⁾.
- e) Modelos de resistencia a gemcitabina: se ha generado modelo *in vitro* de quimio-resistencia, generando un marco experimental para probar combinaciones farmacológicas⁽²⁷⁾.

2.6 Ancestría genética y susceptibilidad poblacional

La ancestría mapuche representa un factor de riesgo consolidado para CVB⁽⁶⁾. Un estudio de GWAS (*Genome Wide Association Studies*) identificó polimorfismos en el gen ABCG8 y genes del metabolismo lipídico e inflamatorio, situando a Chile como pionero en la investigación genómica del CVB. Estos hallazgos sustentan modelos de riesgo que combinan factores genéticos, ancestría y variables ambientales, orientados al diseño de programas de prevención focalizados en regiones endémicas⁽⁷⁾.

2.7 Factores metabólicos y ambientales

El síndrome metabólico, la obesidad y dietas ricas en grasas y carbohidratos refinados aumentan la litogénesis y, secundariamente, el riesgo de CVB. Factores ambientales como el arsénico en aguas del norte, pesticidas y contaminantes industriales se han propuesto como cofactores adicionales. Estas exposiciones, sumadas a la predisposición genética e inflamatoria, definen un escenario multifactorial de riesgo y progresión⁽¹⁰⁾.

2.8 Alcances terapéuticos

La integración de estas dimensiones permite comprender al CVB como el resultado de la interacción entre vías histogénicas duales, alteraciones genómicas y epigenéticas, factores metabólicos, ancestría indígena y un microambiente inflamatorio activo. La inflamación no solo inicia la carcinogénesis, sino que también modela el microambiente tumoral, facilitando invasión, angiogénesis y evasión inmune.

Los aportes de la ciencia chilena han delineado un paisaje traslacional donde biomarcadores (HER2, PD-L1, ENT1), dianas terapéuticas (HSP90, mTOR, YAP1) y determinantes de ancestría se combinan para fundamentar estrategias de prevención, diagnóstico temprano y medicina personalizada. Estos avances proyectan al CVB desde un tumor históricamente huérfano hacia un modelo de investigación integral, con potencial para guiar terapias innovadoras y políticas de salud adaptadas a poblaciones de alto riesgo.

3. PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DEL CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

La investigación en patología quirúrgica desarrollada en Chile ha contribuido de manera decisiva a la definición de subtipos histológicos del cáncer de vesícula biliar (CVB) y a la comprensión de sus implicancias clínicas y pronósticas. Se ha descrito la distribución de la displasia en colecistectomías chilenas, demostrando una mayor concentración de lesiones preneoplásicas en el fondo vesicular, hallazgo que influyó directamente en las recomendaciones de muestreo sistemático en piezas quirúrgicas⁽²⁸⁾. De manera complementaria, el análisis de 1.366 casos de CVB realizado en centros nacionales permitió establecer correlaciones sólidas entre patrones histológicos (grado, infiltración, diferenciación) y desenlaces clínicos, aportando una base robusta para la estratificación pronóstica⁽¹²⁾. A estos aportes se suma la caracterización detallada de variantes tumorales específicas, como el carcinoma asociado a vesícula de porcelana, con su patrón histológico particular; el carcinoma mucinoso⁽²⁹⁾, de comportamiento agresivo y peor pronóstico; y el carcinoma escamoso⁽³⁰⁾, variante poco frecuente, pero fuertemente vinculada a inflamación crónica severa. Además, estudios nacionales han descrito la colecistitis hialinizante como condición predisponente al CVB en pacientes con litiasis crónica no tratada, y han definido criterios histopatológicos para diferenciar lesiones invasivas mínimas de cambios inflamatorios reactivos, mejorando la precisión diagnóstica en estadios tempranos.

3.1 Lesiones precursoras y secuencias histogénicas

Investigaciones nacionales han profundizado en la secuencia inflamación–displasia–carcinoma y en la vía adenoma–carcinoma, incluyendo caracterización morfológica, inmunohistoquímica y molecular de lesiones como la BilIN (Neoplasia Biliar intraepitelial) de bajo y alto grado⁽²⁹⁾.

Además, se propuso una nueva clasificación para los adenomas vesiculares -el sistema ICPN (*Intracholecystic Papillary Neoplasm*)- que ha sido adoptado progresivamente en estudios internacionales y nacionales. Esta clasificación permite una mejor correlación entre morfología, comportamiento biológico y potencial maligno de estas lesiones papilares, facilitando su diferenciación de otras formas displásicas⁽³¹⁾.

3.2 Estandarización de nomenclatura y estadificación

El trabajo chileno ha sido clave en la armonización de criterios diagnósticos y de estadificación del cáncer de vesícula biliar (CVB), aportando evidencia clínica y morfológica que ha tenido impacto directo en consensos internacionales. Un eje fundamental ha sido la participación en *workshops* y consensos internacionales, que han reunido a expertos de Chile, Estados Unidos, Europa, Corea del Sur y Turquía, con el objetivo de unificar

la nomenclatura aplicada a las lesiones preneoplásicas y a los subtipos de carcinoma incipiente. Estos encuentros permitieron discutir la marcada variabilidad interregional en criterios histopatológicos y en la interpretación de hallazgos microscópicos, que en parte explican las diferencias globales observadas en la incidencia y mortalidad del CVB. Se destacó, por ejemplo, cómo factores técnicos aparentemente simples -el protocolo de procesamiento quirúrgico (número y orientación de los cortes, muestreo del fondo frente al cuello vesicular)- y los umbrales diagnósticos para definir displasia o invasión, generan discrepancias sustantivas entre países de Oriente y Occidente.

Dentro de estas contribuciones, han sido particularmente relevantes las aportaciones chilenas a la actualización de la clasificación TNM, donde se integraron criterios uniformes para la evaluación de la invasión perimuscular, aspectos críticos en la estratificación pronóstica y en la definición de estrategias quirúrgicas. Asimismo, desde Chile se impulsó la propuesta de terminología estandarizada para las lesiones precursoras, en especial las neoplasias intraepiteliales biliares y los adenomas, lo que ha permitido una correlación clínica más precisa y una mayor comparabilidad entre investigaciones de diferentes regiones del mundo.

En este contexto, el establecer un protocolo riguroso para el procesamiento sistemático de piezas de colecistectomía aplicado en series consecutivas, permitió incrementar de manera significativa la detección de lesiones incipientes, mejorar la estadificación patológica del cáncer de vesícula incidental y optimizar la correlación con la evolución clínica. Este aporte ha sido adoptado en diversos centros latinoamericanos y reconocido en foros internacionales como un modelo de estandarización aplicable en regiones de alta incidencia.

Un hito paralelo de gran relevancia ha sido la participación en la confección del reporte estandarizado de cáncer de vesícula biliar para la *International Collaboration on Cancer Reporting* (ICCR). Este esfuerzo consolidó un marco internacional de referencia en la descripción patológica, armonizando criterios diagnósticos y mejorando la comparabilidad entre estudios multicéntricos. Gracias a esta colaboración, se logró una definición más precisa de la historia natural de las lesiones precursoras y se establecieron parámetros comunes para la vigilancia y la prevención en poblaciones de riesgo.

Este proceso se ha visto reforzado además por la participación chilena en la Serie de libros azules de la OMS sobre la Clasificación de Tumores del Aparato Digestivo. En la quinta edición publicada en 2019⁽³²⁾, y en la sexta edición programada para fines de 2025, expertos nacionales contribuyeron en los capítulos de lesiones intraepiteliales, neoplasias papilares intraepiteliales (ICPN) y carcinoma de vesícula biliar, incorporando evidencia clínica y morfológica obtenida en Chile, particularmente en regiones de alta carga de enfermedad.

En conjunto, estas iniciativas reflejan cómo el trabajo colaborativo chileno ha impactado tanto en el plano local como global, aportando criterios reproducibles, categorías

morfológicas refinadas y protocolos de muestreo estandarizados, fundamentales para reducir la variabilidad diagnóstica y garantizar la comparabilidad de investigaciones internacionales. Este reconocimiento internacional no solo valida la calidad científica del trabajo desarrollado en Chile, sino que también posiciona al país como referente global en estandarización diagnóstica y patológica del CVB, contribuyendo directamente al diseño de políticas de salud y estrategias de prevención en regiones de alta incidencia.

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y ADYUVANTE DEL CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

4.1 Cirugía curativa y extensión de la resección

Chile ha sido pionero en la estandarización de la resección radical para cáncer de vesícula biliar, que incluye hepatectomía segmentaria IVb-V y linfadenectomía portal. La experiencia acumulada en hospitales de Santiago y del sur del país permitió definir la extensión hepática óptima y demostrar que esta estrategia mejora el control locorregional (restringido a una zona del cuerpo) y la supervivencia en comparación con la simple colecistectomía. En este ámbito, se han publicado series clínicas que sistematizaron la necesidad de cirugía extendida en casos de cáncer incidental, contribuyendo directamente a la incorporación de estos criterios en guías internacionales⁽³³⁻³⁵⁾.

Un aporte trascendental para la estratificación pronóstica demostró que la localización tumoral en la vesícula biliar es un determinante crítico del pronóstico en tumores pT2. Su análisis evidenció diferencias significativas entre lesiones localizadas en la cara peritoneal (pT2a), con mejor supervivencia, y aquellas en la cara hepática (pT2b), que muestran peor pronóstico. Este hallazgo fue incorporado en la 8ª edición de la clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer- AJCC* (2017), estableciendo un nuevo estándar internacional que también ha influido en la práctica quirúrgica en Chile, donde se recomienda una resección hepática más amplia en tumores pT2b⁽³⁶⁾.

4.2 Manejo del cáncer incidental de vesícula biliar (IGBC)

El diagnóstico incidental tras colecistectomía ha sido un desafío clínico mayor. Se han desarrollado algoritmos de manejo y reoperación, mostrando que la reexploración precoz reduce la recurrencia peritoneal y mejora la supervivencia^(37,38).

El abordaje laparoscópico mínimamente invasivo y robótico en el cáncer vesicular temprano también ha sido explorado por cirujanos chilenos. En este campo se han liderado trabajos que mostraron resultados comparables a la cirugía abierta en términos de control oncológico, pero con menor morbilidad y tiempos de recuperación más cortos, reforzando la seguridad de la laparoscopia⁽³⁹⁾.

4.3 Adyuvancia y neoadyuvancia

En relación con los tratamientos complementarios, Chile ha contribuido de manera relevante a la evaluación de esquemas de quimioterapia adyuvante. La gemcitabina, en combinación con cisplatino, se ha consolidado en la última década como el pilar terapéutico en cánceres de la vía biliar, incluyendo el cáncer de vesícula biliar, y ha sido estudiada en distintos escenarios clínicos. En paralelo, la capecitabina ha sido validada en estudios internacionales como BILCAP, pero series chilenas han aportado evidencia adicional respecto a su eficacia y tolerancia en poblaciones con de alto riesgo.

En este ámbito, oncólogos chilenos han tenido un rol destacado en la investigación de estrategias de adyuvancia y neoadyuvancia, participando en estudios que evaluaron la incorporación de gemcitabina-cisplatino como tratamiento complementario y exploraron su impacto en la supervivencia global. Sus aportes han permitido contextualizar estos resultados en la práctica clínica chilena, mostrando que dichos esquemas son aplicables y eficaces en pacientes de regiones endémicas de alto riesgo⁽⁴⁰⁾.

Además, experiencias nacionales en radioterapia adyuvante han sugerido un beneficio modesto en el control locoregional, especialmente en pacientes con márgenes positivos o enfermedad ganglionar en estadios II–III, reforzando la importancia de tratamientos combinados en escenarios de alto riesgo quirúrgico⁽⁴¹⁾.

Innovaciones y modelos predictivos

A partir de series clínicas nacionales, se han desarrollado modelos de predicción de reseccabilidad y pronóstico que integran variables clínicas, imagenológicas y moleculares. Participando en investigaciones que correlacionaron la extensión tumoral, los márgenes quirúrgicos y el compromiso ganglionar con los resultados oncológicos.

5. CONTRIBUCIONES E INNOVACIONES DE LA INVESTIGACIÓN CHILENA: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El cáncer de vesícula biliar (CVB) constituye un desafío mayor para la oncología global, no solo por su distribución geográfica desigual, sino también por la histórica falta de investigación sistemática que lo relegó a un “tumor huérfano”. En este escenario, la contribución chilena ha sido particularmente significativa: desde un territorio de alta incidencia, la ciencia nacional ha generado conocimiento que ha transformado la comprensión de la historia natural de la enfermedad, sus vías de desarrollo y sus implicancias terapéuticas, consolidando a Chile como referente mundial en este campo (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de los aportes de la ciencia chilena con una visión sintética que muestran los principales hallazgos e innovaciones con su impacto clínico científico

Área temática (número aproximado de publicaciones)	Principales hallazgos / innovaciones	Impacto clínico o científico
Epidemiología y factores de riesgo (~25)	Alta incidencia y mortalidad en Chile; asociación con litiasis, vesícula en porcelana e infecciones. Estudios de ancestría genética en población mapuche.	Fundamenta políticas de prevención (colecistectomía profiláctica) y define grupos de riesgo.
Patogénesis y vías histogenéticas (~30)	Secuencia litiasis → displasia → carcinoma; definición de lesiones precursoras (BillIN, adenomas, ICPN); tiempos de progresión caracterizados.	Aporta un modelo de evolución tumoral aplicable a programas de vigilancia y detección precoz.
Patología quirúrgica e histopatología (~45)	Subtipos histológicos caracterizados (mucinoso, escamoso, carcinoma asociado a colecistitis hialinizante). Protocolo sistemático de piezas de colecistectomía. Espesor de pared como marcador de riesgo.	Mejora la estadificación del cáncer incidental y estandariza criterios diagnósticos internacionales.
Genética y biología molecular (~50)	Alteraciones en p53, Ki-67, HER2, PD-L1, HSP90, Hippo-YAP1 y ENT1. Modelos de resistencia a gemcitabina y estudios epigenéticos/metabolómicos.	Define biomarcadores pronósticos y predictivos; abre oportunidades para terapias dirigidas e inmunoterapia.
Inflamación y microambiente tumoral (~25)	Evidencia del rol de la inflamación crónica, interacción con bacterias entéricas y remodelación del microambiente tumoral. Expresión de PD-L1 en tumor e infiltrado.	Sustenta la hipótesis inflamatoria de la carcinogénesis; identifica candidatos a inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1.
Imagenología y correlación clínico-patológica (~25)	Espesor de pared vesicular incorporado al modelo GB-RAD; correlación entre hallazgos histológicos y ecográficos.	Integra patología e imagenología para mejorar la detección temprana y la estratificación de riesgo.
Cirugía y manejo oncológico (~35)	Estandarización de la cirugía radical; criterios para el manejo del cáncer incidental; validación de técnicas mínimamente invasivas. Evidencia en adyuvancia y neoadyuvancia.	Optimiza la toma de decisiones quirúrgicas y terapéuticas; contribuye a consensos internacionales.
Reconocimiento e impacto internacional	Participación en la Serie Azul de la OMS, reportes ICCR, TNM y guías de AHPBA y ASHBS. Inclusión de hallazgos chilenos en consensos globales.	Consolida a Chile como referente mundial en CVB, influyendo en guías diagnósticas y terapéuticas internacionales.

GB-RADS: Gallbladder Reporting and Data System. Otras abreviaturas están especificadas en el texto.

Uno de los aportes más relevantes ha sido la caracterización de las vías histogénicas, donde la secuencia inflamación-displasia-carcinoma se consolidó como el modelo dominante en zonas endémicas, mientras que la vía adenoma-carcinoma se reconoce como una alternativa menos frecuente, pero biológicamente distinta. Estos hallazgos han permitido explicar la heterogeneidad del CVB, su distribución regional y sentar las bases para políticas de prevención adaptadas a contextos específicos.

El reconocimiento del rol central de la inflamación crónica representa otro eje clave. Se demostró que la interacción entre litiasis, infecciones, toxinas y predisposición genética configura un estado inflamatorio persistente que potencia el daño genómico y epigenético, favoreciendo la progresión tumoral e inmunoevasión. Esta perspectiva vinculó el estudio de factores ambientales e infecciosos con la biología molecular, revelando que el microambiente inflamatorio no es un acompañante pasivo, sino un actor decisivo en la evolución neoplásica y en la definición de vulnerabilidades terapéuticas.

En el plano molecular, los aportes chilenos delinearon un panorama complejo donde se integran alteraciones genéticas frecuentes (TP53, KRAS, HER2/neu), inestabilidad cromosómica y cambios epigenéticos, junto con la activación de rutas de señalización canónicas (EGFR, PI3K/AKT/mTOR, MAPK) y emergentes (Hippo–YAP1). Estos hallazgos permitieron identificar dianas con potencial clínico, como HER2, HSP90, mTOR y PD-L1, que hoy representan opciones tangibles para terapias dirigidas en un tumor históricamente carente de alternativas eficaces. En la misma línea, la caracterización de biomarcadores como ENT1 y la descripción de modelos de resistencia a gemcitabina proporcionan un marco traslacional para optimizar la quimioterapia y explorar nuevas estrategias de medicina personalizada.

La investigación chilena también aportó en el campo de la genética poblacional. El reconocimiento de la ancestría mapuche como factor de susceptibilidad confirió una dimensión única, al vincular variantes en genes del metabolismo del colesterol y de la respuesta inflamatoria con mayor riesgo de CVB. Esta evidencia refuerza la idea de que el CVB resulta de la interacción entre genética y entorno, permitiendo proyectar modelos predictivos y programas preventivos adaptados a poblaciones endémicas.

En cuanto a la estandarización diagnóstica y terapéutica, la participación de investigadores chilenos en la clasificación de los tumores del tracto digestivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los reportes de la *International Collaboration on Cancer Reporting* (ICCR) y en la actualización de la clasificación TNM ha sido fundamental. Estos esfuerzos han permitido armonizar criterios histopatológicos, uniformar el procesamiento de piezas quirúrgicas y facilitar la comparabilidad entre estudios multicéntricos, contribuyendo a la construcción de un lenguaje común que trasciende fronteras.

La experiencia acumulada en hospitales nacionales también se incorporó a guías y consensos internacionales, incluyendo las recomendaciones de la *Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association* (AHPBA) y de la *Asian-Pacific Hepato-Biliary Association* (A-HPBA). Particularmente, se ha influido en la definición de cirugía radical para el cáncer vesicular incidental y en la selección de pacientes candidatos a tratamientos adyuvantes. Estos aportes reflejan cómo la experiencia clínica y patológica generada en un contexto de alta incidencia ha nutrido la práctica global, consolidando a Chile como referente en la integración de la evidencia local con estándares internacionales.

En el ámbito quirúrgico, las innovaciones desarrolladas en Chile han validado el uso de laparoscopia y cirugía robótica en el CVB, demostrando su seguridad y eficacia en escenarios de alta complejidad. Además, los modelos predictivos construidos sobre cohortes nacionales han orientado decisiones clínicas con impacto internacional, generando herramientas de estratificación de riesgo y pronóstico que se proyectan como guías prácticas para otros países.

En conjunto, estos aportes han permitido consolidar la visión del CVB como una enfermedad multifactorial y en múltiples etapas, donde confluyen vías histogénicas, alteraciones moleculares, ancestría, metabolismo y microambiente inflamatorio. La investigación chilena ha mostrado que, a partir de la convergencia entre epidemiología, biología molecular y clínica, es posible construir un modelo traslacional robusto capaz de orientar tanto la prevención como la terapéutica.

CONCLUSIÓN

Chile, desde una región de alta incidencia, ha transformado la adversidad del cáncer de vesícula biliar en un modelo de investigación traslacional con impacto internacional. Lo que alguna vez fue considerado un “tumor huérfano” se ha convertido, gracias al esfuerzo de la ciencia chilena, en un paradigma de cómo los contextos locales pueden generar conocimiento con trascendencia global. Desde la descripción precisa de su historia natural hasta la identificación de biomarcadores, dianas terapéuticas y modelos predictivos, la investigación nacional ha iluminado caminos concretos para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de esta neoplasia de alta letalidad, aportando evidencia que hoy sirve de referencia tanto para regiones de alta incidencia como para la comunidad médica global. Estos logros no solo han enriquecido la comprensión científica del CVB, sino que también han consolidado un modelo de trabajo colaborativo, interdisciplinario y traslacional que contribuye a reducir desigualdades y avanzar hacia una mayor equidad en salud a nivel mundial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Samaniego CP, de Aretxabala X, Castillo F, Paredes Á, González MT. [Gallbladder Cancer: Is It Time to Modify the Explicit Health Guarantees (GES) Program?]. *Rev Med Chile*. 2024;152(10):1028-37.
2. Scherer D, Barahona Ponce C, Mengoa C, Montenegro P, Losada H, Garcia AL, et al. Data Resource Profile: EULAT Eradicate GBC: the European-Latin American Research Consortium towards Eradication of Preventable Gallbladder Cancer. *International Journal of Epidemiology*. 2025;54(4):dyaf27
3. Koshiol J, Van De Wyngard V, McGee EE, Cook P, Pfeiffer RM, Mardones N, et al. The Chile Biliary Longitudinal Study: A Gallstone Cohort. *Am J Epidemiol*. 2021;190(2):196-206.
4. Roa I, Ibacache G, Roa J, Araya J, de Aretxabala X, Muñoz S. Gallstones and gallbladder cancer-volume and weight of gallstones are associated with gallbladder cancer: a case-control study. *J. Surg Oncol*. 2006;93(8):624-8.
5. Koshiol J, Gao YT, Dean M, Egner P, Nepal C, Jones K, et al. Association of Aflatoxin and Gallbladder Cancer. *Gastroenterology*. 2017;153(2):488-94.e1.
6. Zollner L, Boekstegers F, Barahona Ponce C, Scherer D, Marcelain K, Gárate-Calderón V, et al. Gallbladder Cancer Risk and Indigenous South American Mapuche Ancestry: Instrumental Variable Analysis Using Ancestry-Informative Markers. *Cancers*. 2023;15(16).
7. Bustos BI, Pérez-Palma E, Buch S, Azócar L, Riveras E, Ugarte GD, et al. Variants in ABCG8 and TRAF3 genes confer risk for gallstone disease in admixed Latinos with Mapuche Native American ancestry. *Scientific reports*. 2019;9(1):772.
8. Koshiol J, Wozniak A, Cook P, Adaniel C, Acevedo J, Azócar L, et al. Salmonella enterica serovar Typhi and gallbladder cancer: a case-control study and meta-analysis. *Cancer medicine*. 2016;5(11):3310-235.
9. Ferreccio C, Roa JC, Bambs C, Vives A, Corvalán AH, Cortés S, et al. Study protocol for the Maule Cohort (MAUCO) of chronic diseases, Chile 2014-2024. *BMC public health*. 2016;16:122.
10. Roa JC, García P, Kapoor VK, Maithel SK, Javle M, Koshiol J. Gallbladder cancer. *Nature reviews Disease primers*. 2022;8(1):69.
11. Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology*. 1996;111(1):232-6.
12. Roa I, Ibacache G, Muñoz S, de Aretxabala X. Gallbladder cancer in Chile: Pathologic characteristics of survival and prognostic factors: analysis of 1,366 cases. *Am. J. Clin. Pathol*. 2014;141(5):675-82.
13. Gupta P, Dutta U, Rana P, Singhal M, Gulati A, Kalra N, et al. Gallbladder reporting and data system (GB-RADS) for risk stratification of gallbladder wall thickening on ultrasonography: an international expert consensus. *Abdominal radiology (New York)*. 2022;47(2):554-65.
14. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferreccio C, Wistuba, II, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2001;51(6):349-64.
15. Espinoza JA, Bizama C, García P, Ferreccio C, Javle M, Miquel JF, et al. The inflammatory inception of gallbladder cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1865(2):245-54.
16. Javle M, Rashid A, Churi C, Kar S, Zuo M, Eterovic AK, et al. Molecular characterization of gallbladder cancer using somatic mutation profiling. *Human pathology*. 2014;45(4):701-8.

17. Wistuba, II, Sugio K, Hung J, Kishimoto Y, Virmani AK, Roa I, et al. Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder carcinoma in Chile. *Cancer research*. 1995;55(12):2511-5.
18. Roa JC, Anabalón L, Roa I, Melo A, Araya JC, Tapia O, et al. Promoter methylation profile in gallbladder cancer. *J. Gastroenterol*. 2006;41(3):269-75.
19. Bizama C, García P, Espinoza JA, Weber H, Leal P, Nervi B, et al. Targeting specific molecular pathways holds promise for advanced gallbladder cancer therapy. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(3):222-34.
20. Weber H, Valbuena JR, Barbhuiya MA, Stein S, Kunkel H, García P, et al. Small molecule inhibitor screening identified HSP90 inhibitor 17-AAG as potential therapeutic agent for gallbladder cancer. *Oncotarget*. 2017;8(16):26169-84.
21. Weber H, Leal P, Stein S, Kunkel H, García P, Bizama C, et al. Rapamycin and WYE-354 suppress human gallbladder cancer xenografts in mice. *Oncotarget*. 2015;6(31):31877-88.
22. García P, Rosa L, Vargas S, Weber H, Espinoza JA, Suárez F, et al. Hippo-YAP1 Is a Prognosis Marker and Potentially Targetable Pathway in Advanced Gallbladder Cancer. *Cancers*. 2020;12(4).
23. Roa I, Villaseca M, Araya J, Roa J, de Aretxabala X, Melo A, et al. p53 tumour suppressor gene protein expression in early and advanced gallbladder carcinoma. *Histopathology*. 1997;31(3):226-30.
24. García P, Lamarca A, Díaz J, Carrera E, Roa JC, On Behalf Of The European-Latin American Escalon C. Current and New Biomarkers for Early Detection, Prognostic Stratification, and Management of Gallbladder Cancer Patients. *Cancers*. 2020;12(12).
25. Mondaca S, Walch H, Sepúlveda S, Schultz N, Muñoz G, Yaqubie A, et al. Clinical and Genomic Characterization of ERBB2-Altered Gallbladder Cancer: Exploring Differences Between an American and a Chilean Cohort. *JCO global oncology*. 2024;10:e2400090.
26. Espinoza JA, García P, Bizama C, Leal JL, Riquelme I, Weber H, et al. Low expression of equilibrative nucleoside transporter 1 is associated with poor prognosis in chemotherapy-naïve pT2 gallbladder adenocarcinoma patients. *Histopathology*. 2016;68(5):722-8.
27. Vergara-Gómez L, Bizama C, Zhong J, Buchegger K, Suárez F, Rosa L, et al. A Novel Gemcitabine-Resistant Gallbladder Cancer Model Provides Insights into Molecular Changes Occurring during Acquired Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7238.
28. Koshiol J, Bellolio E, Vivallo C, Cook P, Roa JC, McGee EE, et al. Distribution of dysplasia and cancer in the gallbladder: an analysis from a high cancer-risk population. *Human pathology*. 2018;82:87-94.
29. Roa JC, Basturk O, Adsay V. Dysplasia and carcinoma of the gallbladder: pathological evaluation, sampling, differential diagnosis and clinical implications. *Histopathology*. 2021;79(1):2-19.
30. Roa JC, Tapia O, Cakir A, Basturk O, Dursun N, Akdemir D, et al. Squamous cell and adenocarcinomas of the gallbladder: clinicopathological analysis of 34 cases identified in 606 carcinomas. *Mod Pathol*. 2011;24(8):1069-78.
31. Adsay V, Jang KT, Roa JC, Dursun N, Ohike N, Bagci P, et al. Intracholecystic papillary-tubular neoplasms (ICPN) of the gallbladder (neoplastic polyps, adenomas, and papillary neoplasms that are ≥ 1.0 cm): clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 123 cases. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(9):1279-301.
32. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.

33. de Aretxabala X, Roa I, Mora J, Pincheira O, Burgos L, Silva J, et al. [Management of gallbladder cancer with invasion of the muscular layer]. *Rev Med Chile*. 2004;132(2):183-8.
34. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Losada H, Roa JC, Mora J, et al. Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(2):186-92.
35. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Fonseca L, Wistuba I, et al. Gallbladder cancer in Chile. A report on 54 potentially resectable tumors. *Cancer*. 1992;69(1):60-5.
36. Aloia TA, Járufe N, Javle M, Maithel SK, Roa JC, Adsay V, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015;17(8):681-90.
37. Butte JM, Waugh E, Meneses M, Parada H, De La Fuente HA. Incidental gallbladder cancer: analysis of surgical findings and survival. *J Surg Oncol*. 2010;102(6):620-5.
38. Vinuela E, Vega EA, Yamashita S, Sanhueza M, Mege R, Cavada G, et al. Incidental Gallbladder Cancer: Residual Cancer Discovered at Oncologic Extended Resection Determines Outcome: A Report from High- and Low-Incidence Countries. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2334-43.
39. Vega EA, Sanhueza M, Viñuela E. Minimally Invasive Surgery for Gallbladder Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2019;28(2):243-53.
40. Gallardo JO, Rubio B, Fodor M, Orlandi L, Yáñez M, Gamargo C, et al. A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12(10):1403-6.
41. de Aretxabala X, Roa I, Berrios M, Hepp J, Gallardo J, Cordova A, et al. Chemoradiotherapy in gallbladder cancer. *J. Surg Oncol* 2006;93(8):699-704.