

Significancia pronóstica del estadio clínico TNM en la sobrevida quinquenal en carcinoma primario de vesícula biliar

Yessenia Katherin Arbayza-Ávalos*, Juan Alberto Díaz-Plasencia**, Niler Manuel Segura-Plasencia*, Edgar Fermín Yan-Quiroz***

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar la significancia pronóstica del estadio clínico TNM y la tasa de sobrevida quinquenal de pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar.

MATERIAL Y METODOS: Estudio descriptivo, longitudinal, observacional y con diseño empírico de una sola casilla evaluó 71 pacientes con cáncer de vesícula biliar sometidos a resección de la neoplasia en el Hospital Belén, Trujillo, Perú, entre los años 1966 y 2000.

RESULTADOS: La edad media de la serie total fue de 61,6 + 12,04 años (límites de 33 a 88 años). La mayoría de pacientes perteneció al grupo etáreo de mayor o igual a 60 años (56.3%). Diez pacientes pertenecieron al sexo masculino (14.1%) y 61 al sexo femenino (85.9%), proporción (H:M = 1:6,1). En el análisis univariado, usando el test de log-rank, las siguientes variables estuvieron asociadas significativamente con la sobrevida quinquenal: tumor primario (p= 0.0001), estado ganglionar regional (p=0.0038), estadio clínico (p=0.00001). Las tasas de sobrevida actuarial de toda la serie a los 12, 36 y 60 meses fueron de 30%, 14.1% y 11.3% respectivamente.

CONCLUSIONES: Los factores pronósticos que estuvieron asociados significativamente con la sobrevida quinquenal fueron: el tumor primario (p= 0.0001), estado ganglionar regional (p= 0.0038) y estadio clínico (p= 0.00001).

Las tasas de sobrevida actuarial de toda la serie a los 12, 36 y 60 meses fueron de 30%, 14.1% y 11.3% respectivamente.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de vesícula biliar TNM. Sobrevida.

* Médico Cirujano

** Doctor en Medicina. Médico Jefe del Departamento de Cirugía del Hospital Belén de Trujillo. Coordinador del Curso de Cirugía I de la Universidad Privada Antenor Orrego

*** Médico Cirujano. Docente Jefe de Prácticas del Curso de Morfofisiología I de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego

SUMMARY

PURPOSE. To determine the prognosis significance of the TNM clinic stage and the five-year survival rate of patients with primary carcinoma of the gallbladder.

MATERIAL AND METHODS: A descriptive, longitudinal, observational study with a single-box empirical design that evaluated 71 patients with gallbladder cancer who had surgical resection of the neoplasia in the Belén Hospital in Trujillo, Peru between 1966 and 2000.

RESULTS: The mean age of the total series was 61.6±12.04 years (ranging from 33 to 88 years). Most of the patients belonged to the age group of 60 years or older (56.3%). Ten patients were males (14.1%) and 61 were females (85.9%), with a M:F ratio of 1:6.1. In the univariate analysis using the log-rank test, the following variables were significantly related to a five-year survival time: primary tumor (p=0.0001), regional ganglionic condition (p=0.0038), clinic stage (p=0.00001). The actuarial survival rate of all the series at 12, 36, and 60 months was 30%, 14.1%, and 11.3%, respectively.

CONCLUSIONS: The prognosis factors significantly related to five-year survival were: primary tumor (p=0.0001), regional ganglionic condition (p=0.0038) and clinic stage (p=0.00001). The actuarial survival rate of all the series at 12, 36, and 60 months was 30%, 14.1%, and 11.3%, respectively.

KEY WORDS: Gallbladder carcinoma, TNM, Survival

INTRODUCTION

El carcinoma de vesícula biliar (CVB) fue descrito por primera vez por Maximilian de Stoll en 1777 (1). Sin embargo, la primera resección por esta patología se atribuye a Keen en 1891, y fue posteriormente George Pack, en 1955, el primer cirujano que realizó una resección hepática radical para el tratamiento de un CVB (2).

El pesimismo clínico y pronóstico que rodea al CVB es debido esencialmente a su presentación tardía, inclusive en centros donde el tratamiento quirúrgico radical es utilizado en el manejo de esta enfermedad, 60% - 90% de los tumores están diseminados al momento del diagnóstico (3-5). Así, sigue teniendo vigencia hoy día el aforismo que acuñó Alfred Blalock en 1924: "en la patología maligna de la vesícula biliar, cuando el diagnóstico puede hacerse sin exploración, no debe llevarse a cabo ningún procedimiento quirúrgico ya que éste como mucho no conseguirá sino acortar la vida del paciente" (6).

La quinta edición del sistema TNM para neoplasias malignas de la vesícula biliar, está universalmente aceptada y es de gran utilidad para el estudio comparativo entre las series de distintos grupos, siendo hoy día la clasificación estándar de estadificación para el CVB (7). Al igual que todas la TNM, se refiere al grado de infiltración parietal del tumor primario (T), a la presencia y localización de los ganglios linfáticos regionales (N) y a presencia o no de metástasis a distancia (M). Esta última clasificación tiene en cuenta la invasión de estructuras vecinas además del grupo de ganglios linfáticos comprometidos de acuerdo a la localización. Chijiwa et al (8) refieren que

cuando el componente del estadio clínico, tumor primario (T), es considerado de manera aislada, en el análisis univariado observa una progresiva disminución de la sobrevida al incrementarse el compromiso vertical de la pared vesicular encontrando tasas de sobrevida a 5 años en pacientes con T1, T2 y T3/T4 de 100%, 60.8 % y 0% respectivamente (p<0.001) y que en ausencia de metástasis ganglionar (N) esta cifra alcanza el 71%. Kawamoto et al (9) refieren que pacientes con carcinoma de vesícula biliar T1 (tumor confinado a la mucosa o a la capa muscular) son los que únicamente tienen real chance de curación con la colecistectomía simple y que si el tumor invade el tejido conectivo perimuscular o se extiende más allá de esta, el pronóstico disminuye considerablemente. Los datos de Chijiwa et al (8) muestran además que el estadio clínico es un factor relacionado con el pronóstico en la medida que los pacientes con estadios I y II tuvieron una mayor sobrevida quinquenal que aquellos con estadio III y IV (100% - 70.7% vs. 22.4% - 25.0%; p<0.001).

Para el médico en general y el cirujano en particular, el pronóstico de un paciente individual con carcinoma primario de vesícula biliar está basado en la evaluación de las variables que inciden en este pronóstico así como la extensión de la enfermedad. En Trujillo, el carcinoma de vesícula biliar (CVB) ocupa el cuarto lugar entre los cánceres del sexo femenino con una tasa cruda de 6.7 x 100 000 habitantes (10). Considerando la importancia de mejorar la predicción de supervivencia a largo plazo en pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar resecable, el presente trabajo se plantea el siguiente problema de investigación:

¿Tiene significancia pronóstica el estadio clínico TNM en la sobrevida quinquenal de pacientes con

carcinoma primario de vesícula biliar?

Los objetivos trazados fueron:

Objetivo General:

- Determinar la significancia pronóstica del estadio clínico TNM en la sobrevida quinquenal de pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar.

Objetivo Específico:

- Determinar la tasa de sobrevida quinquenal en pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio descriptivo, longitudinal, observacional y con diseño empírico de una sola casilla, analizó de manera retrospectiva información de una serie de 71 pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar que fueron sometidos a cirugía y que tuvieron confirmación histológica de su enfermedad en el Hospital Belén de Trujillo entre el 1º de enero de 1966 al 31 de diciembre del 2001. Fueron excluidos aquellos pacientes con neoplasias de vesícula biliar primarias diferentes a las de carcinoma como lesiones pseudo-tumorales (hiperplasia, pólipo inflamatorio, pólipo colesterolístico) y tumores epiteliales (adenoma y pólipo adenocarcinomatoso).

Para la obtención de la información, los datos de cada paciente fueron incluidos en una ficha clínica obtenida de las historias clínicas de los archivos de estadística, sala de operaciones y patología del Hospital Belén de Trujillo. Para efectos del presente estudio se confeccionó una base de datos con el software estadístico SPSS V. 10.0, que incluyó datos sobre los hallazgos clínicos al momento de la admisión, extensión de la enfermedad, fecha de la operación, tipo de cirugía, hallazgos histológicos, localización, tamaño de la neoplasia, complicaciones y mortalidad postoperatorias.

DEFICIONES OPERACIONALES

Las neoplasias se clasificaron por estadios usando los criterios propuestos por la Unión Internacional Contra el Cáncer (7), y por tipos histológicos de acuerdo a la clasificación de Edmonson (11).

Los criterios de INOPERABILIDAD del CVB fueron los siguientes: mala condición general del paciente, presencia de metástasis hepáticas, peritoneales o a distancia; afcción extensa del tronco principal de la vena porta o de la arteria hepática, y afcción bilateral de ambas ramas portales o arteriales.

Se consideró RESECCIÓN CURATIVA a aquella en la que se efectuó una remoción completa de la diseminación locoregional, con ausencia de enfermedad residual al término de la cirugía.

La resección se consideró PALIATIVA, si hubo compromiso de órganos por vecindad y no se pudo resear en

bloque el órgano invadido o la totalidad de los grupos ganglionares comprometidos o los márgenes fueron positivos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

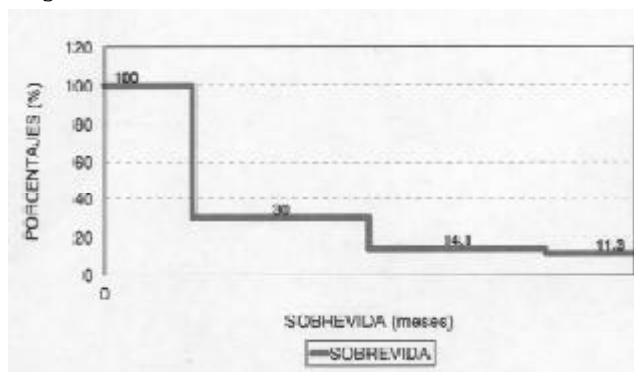
Los datos numéricos fueron presentados en medias + DE. Las tasas de sobrevida actuarial a 5 años fueron calculadas usando el método de Kaplan-Meier. Los decesos en el post-operatorio (n = 11, 15.49%) fueron considerados como muertos con enfermedad neoplásica. Hubo 4 (5.63%) perdidos de vista durante el seguimiento los cuales junto con los decesos por enfermedades intercurrentes benignas (n = 8, 11.27%) fueron considerados como censurados a partir de su último control registrado en la historia clínica o al momento del deceso, respectivamente. La evaluación de los efectos de las variables discretas en la sobrevida fue realizado usando el test de Log-Rank. Se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. En el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 10.0 y EpiInfo versión 2000.

RESULTADOS

Población de pacientes: La presente serie estuvo constituida por 71 pacientes. La edad media de la serie total fue de 61,6 + 12,04 años (límites de 33 a 88 años). La mayoría de pacientes perteneció al grupo etáreo de mayor o igual a 60 años (56.3%). En relación al sexo, 10 pacientes pertenecieron al sexo masculino (14.1%) y 61 al sexo femenino (85.9%), proporción (M:F = 1:6,1).

Factores pronósticos de sobrevida. En el análisis univariado, usando el test de Log-Rank, las siguientes variables estuvieron asociados significativamente con la sobrevida quinquenal: tumor primario ($p=0.0001$), estado ganglionar regional ($p=0.0038$), estadio clínico ($p=0.0001$). Así, el tumor primario T1, estado ganglionar regional NO, estadio clínico I tuvieron mejor sobrevida comparado con aquellos pacientes que tuvieron tumor primario T2 – T4; – metástasis ganglionares regionales N1 y estadios clínicos II-III-IV. Otro factor evaluado como la metástasis a distancia M, no alcanzó significancia estadística con rela-

Figura 1. Curva de sobrevida actuarial de toda la serie.



Cuadro 1. Análisis estadístico univariado del estadio clínico como factor pronóstico en la sobrevida quinquenal de pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar.

Factor	Nº	(%)	Sobrevida Quinquenal (%)	Valor p*
Tumor Primario (T)				0.0001
T1	9	(12.67)	67	
T2	7	(9.86)	29	
T3	40	(56.34)	00	
T4	15	(21.13)	00	
Estado Ganglionar Regional (N)				0.0038
N0	40	(56.34)	20	
N1	31	(43.66)	00	
Metástasis a Distancia (M)				0.0628
M0	64	(90.14)	13	
M1	7	(9.86)	00	
Estadio Clínico (TNM)				0.0001
I	14	(19.72)	57	
II	40	(56.34)	00	
III	10	(14.08)	00	
IV	7	(9.86)	00	

(*) Test de Log-Rank

ción a la sobrevida actuarial quinquenal (Cuadro 1).

Tasas de sobrevida. Las tasas de sobrevida actuarial de toda la serie a los 12, 36 y 60 meses fueron de 30%, 14.1% y 11.3% respectivamente (Fig. 1).

En el grupo de pacientes con tumor primario T1 (n= 9) la sobrevida actuarial a 1, 3 y 5 años fue de 89%, 67% y 67% respectivamente; en el grupo de pacientes con tumor primario T2 (n= 7) la sobrevida actuarial a 1, 3 y 5 años fue de 57%, 29% y 29% respectivamente, en cambio en el grupo de pacientes con tumor primario T3 (n= 40) la sobrevida actuarial a 1, 3 y 5 años fue de 18%, 2.5% y 0% respectivamente; en el grupo de pacientes con tumor primario T4 (n= 40) la sobrevida actuarial a 1, 3 y 5 años fue de 13%, 6.7% y 0% respectivamente ($p < 0.0001$). En los pacientes con estado ganglionar N0 (n= 40) la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 38%, 25% y 20% respectivamente, en cambio en los pacientes con estado ganglionar N1 (n= 31) la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 19%, 0% y 0% respectivamente ($p < 0.0038$). En los pacientes con metástasis a distancia M0 (n= 64) la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 31%, 16% y 13% respectivamente en cambio en los pacientes con metástasis a distancia M1 (n= 7) la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 14%, 0% y 0% respectivamente ($p < 0.0628$). En los pacientes con estadio clínico I (n= 14) la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 79%, 57% y 57% respectivamente, en cambio en pacientes con estadio clínico II (n= 40) la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 20%, 2.5% y 0% respectivamente; en los pacientes con estadio clínico III (n= 10) la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 10%, 10% y 0% respectivamente; en los pacientes con estadio clínico IV (n= 7) la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 14%, 0% y 0% respectivamente ($P < 0.0000$). (Fig 2,3,4,5) (Cuadro 2).

Figura 2. Curva de sobrevida en pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar en función al estadio T ($p < 0.0001$)

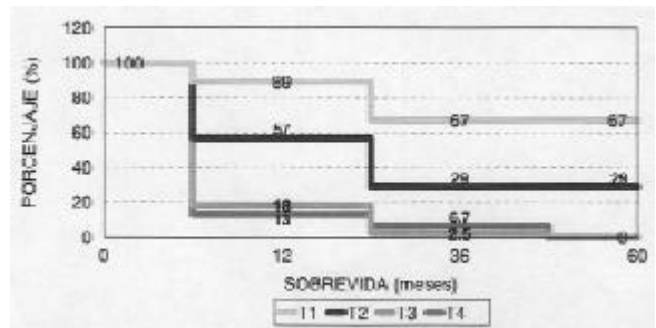
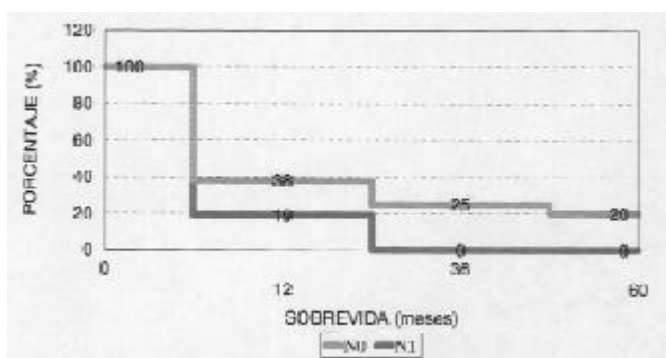


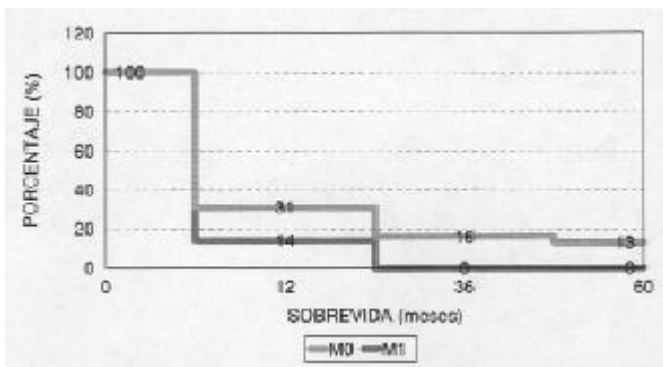
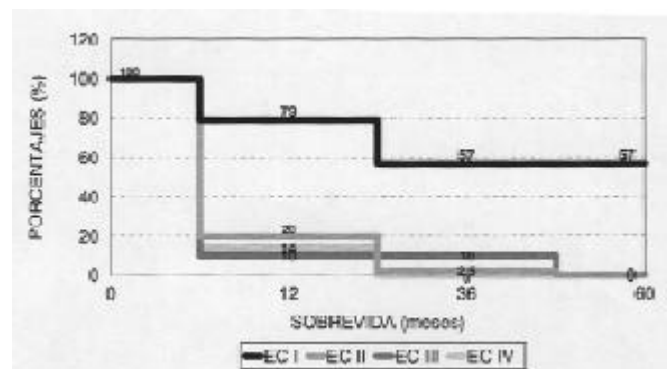
Figura 3. Curva de sobrevida en pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar en función al estadio N ($p < 0.0038$).



Cuadro 2. Factor pronóstico de estadiaje TNM en pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar.

Factor	Nº	(%)	Sobrevida Quinquenal (%)		Valor p*
Tumor Primario (T)					0.0001
T1	9	(12.67)	89	67	
T2	7	(9.86)	57	29	
T3	40	(56.34)	18	2.5	
T4	15	(21.12)	13	6.7	
Estado Ganglionar Regional (N)					0.0038
N0	40	(56.34)	38	25	
N1	31	(43.66)	19	0	
Metástasis a Distancia (M)					0.0628
M0	64	(90.14)	31	16	
M1	7	(9.86)	14	0	
Estadio Clínico (TNM)					0.0000
I	14	(19.72)	79	57	
II	40	(56.34)	20	2.5	
III	10	(14.08)	10	10	
IV	7	(9.86)	14	0	

(*) Test de log-rank

Figura 4. Curva de sobrevivencia en pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar en función al estadio M ($p < 0.0628$).Figura 5. Curva de sobrevivencia en pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar en función del estadio clínico TNM ($p < 0.0000$).

Asia y Norteamérica (16,17).

DISCUSIÓN

El carcinoma de vesícula biliar (CVB), es una entidad infrecuente pero se asocia a una alta mortalidad y mal pronóstico (12). Ocupa el quinto lugar en orden de frecuencia dentro de las neoplasias malignas del aparato digestivo (12,13) y es el más frecuente de todos los tumores biliares (13,14,15).

La incidencia del carcinoma de vesícula biliar es extremadamente variable según regiones geográficas (16); las tasas más elevadas se reportan en Chile y Bolivia, tasas intermedias en el resto de Sudamérica (16,17). En Trujillo, ocupa el cuarto lugar de los cánceres del sexo femenino con una incidencia de 6.7 por cada 100 000 habitantes (10).

Las tasas más bajas han sido descritas en Europa,

Pese a los recientes avances de la ciencia, el CVB se acompaña casi siempre de un pronóstico desfavorable (13,18). En más del 70% de los casos el tumor es irresecable por extensión directa a órganos vitales adyacentes (18,19,20). Esta situación mayormente ocurre debido al reconocimiento tardío, lo que ocasiona que los pacientes suelen ser diagnosticados en estadio avanzado por la precocidad de esta neoplasia por la diseminación linfática y/o metastásica, lo que conlleva a que la tasa de resección curativa sea del 10-30% (21,22).

Las tasas de sobrevivencia a cinco años se mantienen debajo del 5% (23), incluso en centros especializados donde el tratamiento quirúrgico radical es utilizado (3,5); aunque otros estudios reportan (10,24) que con la resección radical en estadios avanzados se mejora la supervivencia a largo plazo.

Dentro de los factores que influyen en la sobrevida del carcinoma de vesícula biliar se encuentra el sistema de estadiaje TNM; donde la profundidad de invasión del tumor (T), metástasis a ganglios linfáticos (N), metástasis a distancia (M) y estadiaje clínico han sido considerados como factores pronósticos significativos en estudios realizados (25,26,27,28) usando la versión anterior (5th) de estadiaje del CVB según la International Union Against Cancer (UICC) de 1997 (7, 29).

La alta tasa de recurrencia local, así como también la elevada tasa de incidencia de metástasis a los ganglios linfáticos y al hígado que ocurren después de una resección tumoral incompleta, acortan la sobrevida (30,31,32).

El tumor primario en el presente estudio estuvo inversamente relacionado con la sobrevida a 5 años ($p < 0.0001$). En estudios previos (23,24,25,30), donde hacen uso de la versión anterior del estadiaje del CVB, muestran series en las cuales se encontraron para T1 y T2, tasas de sobrevida a cinco años de 100% y 60.8% respectivamente. En la presente serie, para T1 y T2 se encontró una tasa de sobrevida a cinco años del 67% y 29% respectivamente (31). En esta nueva versión el grupo T1 y T2 no sufren variación, pero a pesar de ello se encontró una disminución de la sobrevida.

Para los casos T3 y T4 se reportan según la antigua versión 0% de sobrevida a cinco años (29,30), tasa similar a la encontrada en la presente serie, pues en ambas versiones se trata de un grado de invasión tumoral más avanzado, por lo que se espera nula sobrevida a cinco años.

En cuanto al estado ganglionar N, algunas series (24,27) reportan tasa de sobrevida a cinco años de 71% para N0, 28% para N1 y 26% para N2. En la presente se encuentra una sobrevida a cinco años del 20% y 0% para N0 y N1 respectivamente con un valor $p > 0.0038$. La nueva versión N1 abarca las dos subvariables (N1 y N2) de la antigua versión, por lo tanto en la presente serie se esperaba anticipadamente una disminución de la sobrevida en este estado ganglionar regional.

Para la metástasis a distancia, se reportan tasas de sobrevida a cinco años para M0 y M1 de 15% y 0% respectivamente, según lo encontrado por Díaz et al (32,33,34). En nuestra serie se encontró para M1 y M0 una sobrevida a cinco años del 13% y 0% respectivamente ($p < 0.0628$). A pesar de no haber sufrido modificación en la actual versión se asemeja a los valores encontrados en otras series pero no son valores significativamente estadísticos.

Según estudios previos a la nueva versión de estadiaje (24,28), la mayoría de autores admiten que para el estadio I, es suficiente la colecistectomía simple, para lograr su tratamiento definitivo, logrando con ello tasas de sobrevida 5 años que llegan al 100% (22,23). En el presente estudio, para el estadio I, se encontró una sobrevida a cinco años del 57%, en pacientes sometidos a colecistectomía simple. En otros estudios, Díaz et al (32) encuentran para los

estadios 0 y I tasas de sobrevidas a 5 años de 100% y 83%, respectivamente. Así mismo, Chijiwa et al (8), encuentran para el estadio I una sobrevida a 5 años del 100%. Esta variación encontrada en la presente serie podría ser explicada porque la nueva versión del estadiaje para el estadio I abarca variables que correspondían al estadio II de la versión anterior; por esto se aprecia una disminución del porcentaje de sobrevida a cinco años.

En el estadio II, algunos autores defienden la colecistectomía simple, pero se observan tasas de recidivas del 20-30%, por lo que se recomienda colecistectomías basadas en la forma anatómica de la diseminación de la enfermedad (30,32,33), obteniéndose altas tasas de sobrevida a 5 años del 54% como lo reporta Toyonaga et al (24). Chijiwa et al (8) informan una tasa de sobrevida quinquenal al 70.7% según la versión anterior. En la presente serie, se encontró 0% de sobrevida a cinco años para el estadio II. Del mismo modo, esto se explica por que en la actual versión, el estadio II abarca variables que correspondían al estadio III, por eso se espera de igual manera una disminución en la sobrevida.

Para el estadio III y IV, el resultado de sobrevida a cinco años para la presente serie fue de 0%, este resultado se asemeja a lo observado en otras series (32,34) que hacen uso de la versión antigua del estadiaje, pues se tratan de estadios avanzados de enfermedad, en los cuales el pronóstico de sobrevida a largo plazo es pobre.

En vista de la influencia del estadiaje clínico TNM en la sobrevida de pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar, los únicos factores que estuvieron estadísticamente relacionados con la sobrevida a largo plazo en el análisis univariado fueron: el tumor primario, el estado ganglionar y el estadio clínico TNM; parámetros que nos permitirán seleccionar a un determinado grupo de pacientes con las características ya descritas para su estadificación y su posterior tratamiento primario y adyuvante postoperatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DE STOLL M. Rationis mendendei in nosocomia. En: Practico Unindo-bonensi, parte I. Viena: Berardi, 1777; p. 290.
2. PACK GT, MILLER TR, BRASFILED RD. Total right hepatic lobectomy for cancer of the gallbladder. Ann Surg 1955; 142: 6-16.
3. TASHIRO S., KONNO T., MOCHINAGA M., NAKAKUMAK., MURATE E., YOKOYAMA I. Treatment of carcinoma of the gallbladder in Japan. Jpn J Surg 1982; 12: 98-104.
4. EVANDERA., ISHEI., Evaluation of extended radical surgery in carcinoma of the gallbladder. Br J Surg 1981; 68: 158-160.
5. HAWRICK RE., LINER FJ., HASTINGS PR., COHN JR. Primary carcinoma of the gallbladder. Ann Surg

- 1982; 68: 158-160
6. BLALOCK AA. A statistical study of 888 cases of biliary tract disease. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1924; 35: 391-409.
 7. INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. TNM – Classification of malignant tumors. En: SOBIN LH., WITTEKIND CH., Eds. *Stomach*. 5th. Ed. New York: Willy - Liss, 1997; p. 59 - 62.
 8. CHIJIWA K., NOSHIRO H., NAKANOK. Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using western and Japanese systems. *World J Surg* 2000; 24: 1271-1277.
 9. KAWAMOTO T., SHODA J., IRIMURA T., et al. Expression of MUC1 mucins in the subserosal layer correlates with postsurgical prognosis of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder. *Clinical Cancer Research* 2001; 7: 1333-1342.
 10. ALBÚJAR P. El Cáncer en Trujillo, 1991-1995. Estudio de incidencia y mortalidad. Registro de Base Poblacional de la ciudad de Trujillo - Perú. Concytec. Monografía Nro 3. Trujillo 2000; 17.
 11. EDMONSON H. Tumors of the gallbladder and extrahepatic ducts. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) Section VII. Fascicle 26, 1967.
 12. POTENTE F., GIRÓN U., CARAMIA M., SEGLIE E., FAVA F., GOLFO F., Il carcinoma della colecisti. La nostra esperienza. *Minerva Chir* 1994; 49: 787-90.
 13. WANEBO HJ., VEREZIDIS MP. Carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 1993; 3 (Supl): 134-9.
 14. DEBRAY CH., HAORDOUIN JP. Les cancers primitives de la vesicule biliaire. Données cliniques et évolutives à propos de 52 observations., *Arch Franc Appar Dig* 1965; 454:5.
 15. DANZIS M. Carcinoma of the gallbladder: a report of 52 cases. *J. Mount Sinai Hosp.* 1951; 17:467-77.
 16. LAZCANO-PONCE E., MIGUEL F., MUÑOZ N., HERRERO R., FERRECIO C., WISTUBA I., ALONSO DE RUIZ P., URISTA G., NERVI F. Epidemiology and molecular pathology of Gallbladder cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2001; 51:349-64.
 17. PARKIN DM., WHELAN SL., FERLAY J., RAYMOND L., YOUNG J., Eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VII (IARC Scientific Pub NO. 143).* Lyon, IARC, 1997.
 18. WANEBO HJ., CASTLE WN., FLECHNER RE. Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion?. *Ann Surg* 1982; 195: 624-31.
 19. ACOSTA C., GONZÁLEZ F., ACEVEDO A., et al Prevalencia del cáncer de vesícula biliar en colecistectomías. *Rev Chil Cirug* 1993; 45: 63-65.
 20. PITT H., DOOLEY W., YEO C., CAMERON J. Malignancies of the biliary tract? *Cir Probl Surg* 1995; 32: 3-90.
 21. SUMIYOSHI K., NAGAI E., CHIJIWA K., NAKAYAMA F. Pathology of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg.* 1991; 15: 315-21.
 22. Miura K., Matsumoto Y., Nagahori K., et al. Complete resolution of advanced carcinoma of the gallbladder: Report of a case. *J Hep Bil Pancr Surg.* 1993; 1:27-32.
 23. NAKAMURA S., SAKAGUCHI S., SUZUKI S., MURO H. Aggressive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Surg.* 1989; 106: 467-73.
 24. TOYONAGA T., CHIJIWA K., NAKAMO K., NOSHIRO H., YAMAGUCHI K., SADA M. et al. Completion Radical Surgery after Cholecystectomy for Accidentally Undiagnosed Gallbladder Carcinoma. *World J Surg.* 2003; 27: 266-71.
 25. MOERMAN CJ, BUENO HB. The epidemiology of the gallbladder cancer: lifestyle related risk factors and limited surgical possibilities for prevention. *Hepat Gastr Ent.* 1999; 46: 1533-39.
 26. LOWENFELS AB, MAINSONNEUVE P, BOYLE P, ZATONSKI WA. Epidemiology of gallbladder cancer. *Hepat Gastr Ent.* 1999; 46: 1529-32.
 27. RÍOSZ, SÁNCHEZ F, GARCÍA M, ROBLES R, et al. Factores del cáncer de vesícula. *Gast Hera.* 2001; 24: 281-86.
 28. ARETXABALA X, BURGOS L, ARAYA JC, FONSECA L, WISTUBA I, et al. An appraisal of a radical second operation after simple Cholecystectomy. *Ann Surg.* 1992; 69: 60-65.
 29. GALLBLADDER. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Stage Manual* Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven publishers: 5th ed, 1997 pp103-108.
 30. MURATORE A, POLASTRIR, BOUZARIH, VERGARA V, CAPUSSOTTI L. Radical surgery for gallbladder cancer: a worthwhile operation?. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26: 160-163.
 31. GALLBLADDER. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Stagen Manual.* Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven publisher: 6th ed, 2002 pp 115-120.
 32. DÍAZ-PLASENCIA J, TANTALEÁN E, VILELA C, URTECHO F, ANGULO M, GUZMÁN C. Cáncer primario de vesícula biliar. *Rev Gastr Perú.* 1996; 20: 167-75.
 33. BENOIST S, PANIS Y, FAGNIEZ PL. Long term results after curative resection for carcinoma of the