

Carcinoma de vesícula biliar en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín

PAULA MARÍA JARAMILLO, MD*, SERGIO IVÁN HOYOS, MD**

Palabras clave: neoplasias de la vesícula biliar; diagnóstico; evolución clínica; prevalencia; mortalidad.

Resumen

Objetivo. Hacer un análisis de la experiencia recolectada por la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Hospital Pablo Tobón Uribe, de los pacientes con cáncer de vesícula y observar la evolución con el manejo brindado.

Pacientes y métodos. Se evaluaron todos los pacientes con carcinoma de vesícula que ingresaron por la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática entre el 1° de enero de 2004 y el 30 de junio del 2008. Se determinó el método diagnóstico, el estadio de la enfermedad, el tipo de manejo quirúrgico y sus resultados medidos en estancia hospitalaria y mortalidad relacionada, además de la evolución en el tiempo del tratamiento realizado.

Resultados. Se recolectaron 40 pacientes con carcinoma de vesícula, 55% mujeres y 45% hombres,

con edad promedio de 60,4 años. El diagnóstico se hizo antes de la cirugía en 62,5% de los casos y, por hallazgo incidental luego de colecistectomía en 37,5%. El estudio de imagen más utilizado fue la TAC, tanto para diagnóstico (28%) como para estadificación (53,3%).

La estadificación tumoral al momento de la presentación fue estadio IV en el 72,5%, seguido por IB en el 12,5%. Sólo el 22,5% de los pacientes fue susceptible de cirugía con intención curativa; de éstos, 77,8% tuvo diagnóstico después de la colecistectomía inicial.

El procedimiento quirúrgico más frecuentemente utilizado fue la hepatectomía central (segmentos IVB/V) más vaciamiento ganglionar del primer nivel. Para estos pacientes, la estancia hospitalaria fue, en promedio, de 7,8 días, con estancia en la unidad de cuidados intensivos de 0,7 días. No se presentó mortalidad relacionada con el procedimiento. La supervivencia promedio general fue de 6,7 meses, con un porcentaje de supervivencia de 27,5% a un año.

Conclusión. El carcinoma de vesícula continúa teniendo un mal pronóstico, a pesar de la mejoría en las técnicas de imagen y al manejo quirúrgico radical, debido a que en la mayor parte de los casos en el momento del diagnóstico hay enfermedad avanzada. Sin embargo, éste es el único potencialmente curable.

* Cirugía general, Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

** Profesor asociado, Universidad de Antioquia, Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática, Trasplante Hepático, Universidad de Antioquia y Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia.

Fecha de recibo: 28 de abril de 2009
Fecha de aprobación: 12 de agosto de 2009

Introducción

El carcinoma de vesícula es poco común, pero es la neoplasia de la vía biliar más frecuentemente encontrada. En los Estados Unidos tiene una mortalidad aproximada de 2.500 casos por año ⁽¹⁻⁴⁾.

Debido a que los síntomas son inespecíficos y en la mayoría de las ocasiones se asemejan a los de la enfermedad biliar benigna, el diagnóstico prequirúrgico es infrecuente; el descubrimiento incidental después de colecistectomía es la forma más común de hacer el diagnóstico.

Continúa teniendo un mal pronóstico, a pesar de la mejoría en las técnicas de imagen y al manejo quirúrgico radical, y de que es el único potencialmente curable. No obstante, la curación sólo se logra en 10% a 30% de los casos, debido a que en el momento del diagnóstico en la mayoría de los pacientes hay enfermedad avanzada ⁽³⁾.

En este trabajo se hace un análisis de la experiencia recolectada por la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Hospital Pablo Tobón Uribe, con los pacientes con cáncer de vesícula y su evolución con el manejo brindado.

Pacientes y métodos

Se recolectaron, de la base de datos prospectiva de la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Hospital Pablo Tobón Uribe, los pacientes con carcinoma de vesícula que ingresaron entre el 1° de enero de 2004 y el 30 de junio del 2008.

Se excluyeron aquellos que presentaron un segundo tumor primario, neoplasias originadas en otro sitio del árbol biliar diferente a la vesícula o con enfermedad benigna interpretada inicialmente como carcinoma de vesícula.

Se calcularon el promedio de edad para todos los pacientes y el porcentaje de sexo masculino y femenino. Además, se determinó el diagnóstico (preoperatorio o incidental después de colecistectomía previa), la estadificación y el tipo de manejo (quirúrgico o no) en porcentaje, para cada uno de los pacientes.

Se hizo un cálculo del promedio de estancia hospitalaria (días) y la supervivencia (meses), además

del porcentaje de supervivencia a 1 año en los pacientes sometidos a manejo con intento curativo y los manejados en forma no curativa.

Se diseñó una base de datos en el programa Excel con las respectivas reglas de validación, garantizando la calidad de los datos. Después, estos datos se analizaron por el programa estadístico SPSS.

Resultados

Entre enero de 2004 y junio de 2008, en el Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Hospital Pablo Tobón Uribe, se evaluaron 40 pacientes con carcinoma de vesícula, 22 (55%) de sexo femenino y 18 (45%) de sexo masculino, con una edad promedio de 60,4 años (35 a 83).

El diagnóstico de carcinoma de vesícula se hizo en forma preoperatoria en 62,5% (25) de los casos, mientras que en 37,5% (15), se hizo con el resultado del estudio de anatomopatología después de un procedimiento quirúrgico inicial por supuesta enfermedad benigna, realizado en otras instituciones de la ciudad con posterior remisión al Hospital Pablo Tobón Uribe para continuar el manejo. En ninguno de los pacientes se realizó el diagnóstico durante el procedimiento quirúrgico.

La enfermedad estaba en estadio avanzado en 24/25 con diagnóstico prequirúrgico (94%) y sólo en 8/15 con diagnóstico incidental postoperatorio (53,3%) ($p < 0,05$).

La tomografía computadorizada (TC) fue el método de imagen más usado en el grupo de diagnóstico prequirúrgico, 16 pacientes, seguida de la ecografía en 13 y la resonancia magnética (RM) en 10. En la tabla 1 se discrimina los métodos diagnósticos usados.

TABLA 1
Diagnóstico prequirúrgico, por imágenes

Diagnóstico imaginológico en carcinoma de vesícula biliar	N	%
Ecografía	1	4
TC	7	28
RM	4	16
Ecografía más TC	7	28
Ecografía más RM	3	12
TC más RM	1	4
Ecografía más TC más RM	2	8

En los pacientes con diagnóstico posquirúrgico por el resultado de anatomopatología (15), el procedimiento inicial fue una colecistectomía abierta en 53,3% (8), seguido por la colecistectomía laparoscópica en 33,3% (5) y, por último, la colecistectomía mas exploración de vía biliar en 13,3% (2). En estos pacientes el estudio de extensión más utilizado fue la TC (tabla 2).

TABLA 2
Diagnóstico postquirúrgico, imágenes

Estudios imaginológicos de extensión	N	%
Ecografía	1	6,6
TC	8	53,3
RM	1	6,6
Ecografía más TC	3	20
TC más RM	2	13,3

Los marcadores tumorales utilizados en estos pacientes como apoyo diagnóstico, fueron el antígeno 19-9 (Ca 19-9) y el antígeno carcinoembrionario. En promedio, los pacientes tuvieron un Ca 19-9 de 4.765,04 (0,09 – 43.350) y el valor promedio del antígeno carcinoembrionario fue de 11,32 (0,6 – 107) (tabla 3).

TABLA 3
Marcadores tumorales

Marcadores tumorales	N	%
Ca 19-9		
≥ 37	24	72,7
≥ 500	16	48,4
≥ 1.000	15	45,4
Antígeno carcinoembrionario		
≥ 4	16	48,4
≥ 20	5	15,1

Al aplicar el sistema de estadificación de TNM (Unión Internacional Contra el Cáncer UICC/ *American Joint Committee on Cancer* AJCC) del 2002, encontramos que 80% (32) de los pacientes presentaban enfermedad avanzada (estadios III y IV), no susceptibles de manejo con intención curativa, mientras que el restante 20% (8) tuvo estadios tempranos en el momento de la presentación (tabla 4).

TABLA 4
Estadificación, según TNM (UICC/AJCC) 2002

Estadio según TNM 2002	N	%
IA	0	0
IB	5	12,5
IIA	1	2,5
IIB	2	5
III	3	7,5
IV	29	72,5

De los 40 pacientes, 50% (20) no fue susceptible de ningún tipo de tratamiento quirúrgico, mientras que el restante 50% (20) si lo recibió.

De los pacientes que no fueron susceptibles de tratamiento quirúrgico después del diagnóstico (20), 75% (15) tuvieron diagnóstico prequirúrgico de cáncer de vesícula, mientras que en el restante 25% (5) se hizo después de la colecistectomía inicial (hallazgo incidental). El 90% (18) de estos pacientes se presentaron en estadio IV, mientras que el 10% (2) restante lo hizo en estadio III.

Con respecto a los 20 pacientes que fueron llevados a cirugía, la intención curativa sólo se obtuvo en 45% (9), mientras que en 55% (11) restante no fue posible. Sin embargo, cuando se compara con el total de pacientes (40), la cirugía con intención curativa sólo se pudo realizar en 22,5% (9/40).

El estadio tumoral de los pacientes cuya intervención fue con fines curativos fue IB en 55,5% (5), seguido por IIB en 22,2% (2) y, por último, con un porcentaje de 11,1% (1) cada uno los estadios IIA y III; este último fue en uno quien presentó compromiso de la vía biliar extrahepática. Mientras que entre los pacientes sin ninguna opción quirúrgica curativa, 100% (11) presentaron estadio IV de la enfermedad.

Todos los procedimientos quirúrgicos con intención curativa incluyeron hepatectomía central y vaciamiento ganglionar del primer nivel, mientras que en el otro grupo de pacientes fueron procedimientos diagnósticos o paliativos, por hallazgos intraoperatorios no detectados antes, bien fuera de metástasis hepáticas o compromiso retroperitoneal y retropancreático que le confiere estadio avanzado, el cual no se beneficia de cirugía (tabla 5).

TABLA 5
Manejo quirúrgico

Tipo de manejo quirúrgico	N	%
Intención curativa:		
Colecistectomía más hepatectomía IVb/V	1	11,1
Colecistectomía más hepatectomía IVb/V más derivación bilio-digestiva	1	11,1
Hepatectomía IVb/V	6	66,6
Hepatectomía IVb/V más derivación bilio-digestiva	1	11,1
Sin intención curativa:		
Colecistectomía	2	18,2
Laparoscopia diagnóstica	1	9,1
Laparotomía exploratoria	7	63,6
Gastroeyunostomía	1	9,1

La estancia hospitalaria total para los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos con intención curativa, fue, en promedio, de 7,8 días (4 a 20), con una estancia promedio en la unidad de cuidados intensivos de 0,7 días (0 a 1); mientras que la estancia hospitalaria total para los pacientes con procedimientos sin intención curativa, fue de 7 días, en promedio, (2 a 22) y ninguno de ellos requirió hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

No se presentó mortalidad (30 días) con el procedimiento quirúrgico con intención curativa, mientras que en 18% (2/11) de los pacientes sin procedimientos curativos se presentó mortalidad, aunque no relacionada, secundaria a cuadro séptico.

De los 31 pacientes no susceptibles de manejo curativo, se utilizó la vía endoscópica como opción paliativa en 38,7% (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica más *stent* biliar) y la vía percutánea en 12,9% (derivación biliar interna-externa en 75% y drenaje biliar externo en 25%).

De los 40 pacientes, se logró realizar seguimiento a 90% (36); en el 10% restante (4) no fue posible, ya que nunca volvieron a los controles. La supervivencia general fue de 6,7 meses (1 a 32), con una supervivencia promedio por estadio así: 13 meses (10 a 18) para el IB, 6 meses para el IIA, 28 meses (24 a 32) para el IIB, 2 meses para el III (1 a 3) y para el estadio IVA, un mes (1 a 15).

La supervivencia a un año fue de 27,5%. Por estadios encontramos que los estadios IB y IIB tenían 100% de

supervivencia a un año, mientras que en el estadio IV sólo 13,7%, y en los estadios IIA y III no hubo supervivencia.

Discusión

El carcinoma de vesícula es la más común de las lesiones malignas de la vía biliar. Su pobre pronóstico se debe a su localización anatómica y a lo vago de sus síntomas, lo que hace que el diagnóstico se haga en estadios avanzados de la enfermedad.

Es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres, con incidencia reportada en la literatura de 3:1 con respecto a los hombres^(1,2). En la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Hospital Pablo Tobón Uribe se encontró una incidencia cercana a 1:1; sin embargo, el rango de edad de la presentación es similar al publicado en la literatura (sexta a séptima décadas).

De 15% a 20% de los carcinomas de vesícula son descubiertos incidentalmente después de una colecistectomía por enfermedad benigna⁽³⁾. Encontramos un porcentaje más alto de diagnósticos incidentales (37,5%), probablemente porque la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática del Hospital Pablo Tobón Uribe es un centro de referencia para otras instituciones de la ciudad y del departamento, en donde muchos de estos pacientes son atendidos y remitidos posteriormente para completar el tratamiento con fines oncológicos. Sin embargo, se observan remisiones tardías, las cuales tienen gran impacto en el tratamiento con intención curativa y en el pronóstico de la enfermedad.

Debido a que la sintomatología es similar a la de la enfermedad biliar benigna, el diagnóstico prequirúrgico en estadios tempranos es extremadamente difícil, a pesar de la mejoría en las técnicas de imagen. Nosotros encontramos que en 96% hay compromiso local y regional, y metástasis a distancia. Sin embargo, cuando se miran los pacientes con diagnóstico incidental, que en su mayoría se presentan en estadios tempranos ya que la enfermedad aun estaría confinada a la vesícula, encontramos que 53,3% tenía enfermedad avanzada. Esto se puede explicar por falta de manejo quirúrgico posterior para dar margen oncológico o por un retardo en la remisión al especialista en cirugía hepatobiliar.

Al evaluar los estudios de imagen utilizados para diagnóstico y estadificación, encontramos que la TC sigue siendo la más utilizada, a pesar de que la colangiorresonancia ha reportado una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para determinar el compromiso vascular y del ligamento hepatobiliar, superando a la tomografía⁽¹⁻³⁾. Esto probablemente se deba a que la disponibilidad de la TC es mucho mayor en el medio y con menores costos, lo que la hace más accesible. Además, se encontró un alto porcentaje de ecografías, principalmente en quienes se hizo diagnóstico incidental, explicado porque éste es el primer estudio de imagen utilizado en el estudio de la enfermedad hepatobiliar benigna, que es el principal diagnóstico diferencial del carcinoma de vesícula^(5,6).

Otro de las herramientas diagnósticas importantes son los marcadores tumorales antígeno 19-9 (denominado también a 19-9) y antígeno carcinoembrionario, los cuales son muy sensibles pero no específicos. Durante esta revisión se encontró que 72,7% de los pacientes tenían niveles de Ca 19-9 anormales, muy similar a lo reportado en la literatura, mientras que sólo 48,4% presentaron valores anormales de antígeno carcinoembrionario, un porcentaje mucho menor que el reportado previamente. En nuestro grupo ya hemos detectado la pobre sensibilidad del antígeno carcinoembrionario en las neoplasias hepatobiliares (pendiente de publicar).

Aunque se han descrito múltiples sistemas de estadificación para el carcinoma de vesícula, el que tiene mayor correlación con el tratamiento y el pronóstico es el propuesto por la *Internacional Union Against Cancer* (UICC) y la *American Joint Commission on Cancer* (AJCC), cuya última modificación se realizó en el 2002. Éste fue el sistema de clasificación utilizado; se encontró que la mayoría de los pacientes (80%) se presentaban en estadios avanzados de la enfermedad (III y IV), lo que los hacía no susceptibles de manejo con intención curativa, y que el diagnóstico se hubiera hecho, principalmente, en forma prequirúrgica, cuando aparecieron signos de enfermedad avanzada como la ictericia⁽⁷⁻⁹⁾.

La única terapia potencialmente curativa para el carcinoma de vesícula es la cirugía. Infortunadamente, la mayoría de estos pacientes tiene enfermedad avanzada, con tumores inextirpables, con compromiso vascular y metástasis. De los 40 pacientes evaluados, sólo el 50%

(20) se sometieron a algún tipo de procedimiento quirúrgico. Éste fue con intención curativa sólo en 22,5% (9/40), debido a que en 27,5% (11/40) restante, aunque fue llevado a cirugía con supuesto estadio temprano de la enfermedad, intraoperatoriamente se encontró enfermedad avanzada que contraindicaba cualquier tipo de procedimiento curativo.

Para contemplar las opciones quirúrgicas es necesario tener en mente la forma de diseminación del cáncer de vesícula y que el principal factor determinante es la profundidad de la invasión. El compromiso ganglionar se presenta en 50% de los casos y se extiende a los tres niveles ganglionares, el tercero de los cuales se considera enfermedad metastásica (ganglios retropancreáticos o de vasos mesentéricos superiores). Además, debido a que el drenaje venoso de la vesícula se realiza a los segmentos IVb y V, y a que hay compromiso por contigüidad, la resección hepática se encuentra entre los procedimientos radicales con intención curativa^(10,11).

Independientemente del estadio del paciente, una resección R0 (márgenes negativos con disección ganglionar un nivel superior al comprometido microscópicamente) tiene impacto en la supervivencia.

Para elegir el tipo de procedimiento quirúrgico, es necesario determinar la profundidad del compromiso tumoral en la pared vesicular. Se ha encontrado que cuando el compromiso se extiende sólo hasta la mucosa (T1a), existe menos de 2,5% de probabilidad de metástasis linfáticas y, aún menor, hepáticas; por lo tanto, es el único grupo de pacientes que sólo requiere colecistectomía simple⁽¹⁰⁾. Entre el grupo de pacientes evaluados, no hubo ninguno en estadios tan tempranos, debido a que el Hospital Pablo Tobón Uribe es un centro de remisión, por lo tanto, sólo hay pacientes que requieren algún tipo de manejo adicional.

Por lo tanto, en casos de compromiso mayor de T1b (compromiso hasta la muscular), se requieren procedimientos que incluyan resecciones hepáticas y vaciamientos ganglionares. Chijiwa *et al.* analizaron 28 pacientes con tumores T2; en el análisis multivariable encontraron que la colecistectomía radical tenía mayor supervivencia a 5 años (59% Vs. 17%) que la colecistectomía simple, y que en aquéllos con estadio II la supervivencia era mucho mejor que en los que se presentaban en estadio III (75% Vs. 33%). Concluyeron

que el tratamiento de elección en estos pacientes es la colecistectomía radical ⁽¹²⁾.

Los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa (9), en 88,9% de los casos, tenían estadio tempranos (IB - IIB); sólo 11,1% (1) se presentó con estadio III, un paciente en quien se diagnosticó inicialmente un colangiocarcinoma pero, posteriormente, se evidenció que el tumor primario era de vesícula biliar.

El otro punto por tratar es qué tan agresiva debe ser la resección radical para obtener resecciones R0. El procedimiento que garantiza en mayor proporción márgenes quirúrgicos negativos, es la segmentectomía formal del IVb y V. Ésta tiene la ventaja de realizarse por un plano de disección anatómica, lo que disminuye la pérdida sanguínea y las fugas biliares. Además, la linfadenectomía del ligamento hepato-duodenal (nivel 1) es indispensable para realizar un procedimiento radical con intención curativa ^(13, 14).

Hay series japonesas con reportes de procedimientos más agresivos, como son la resección vía biliar extrahepática y la pancreatoduodenectomía en caso de compromiso duodenal por contigüidad; reportan buenas cifras de supervivencia, pero no han sido reproducibles en occidente; por lo tanto, no se recomiendan ⁽¹⁵⁾.

En el Hospital Pablo Tobón Uribe a todos los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa se les realizó hepatectomía central asociada a vaciamiento ganglionar. Sólo en uno se resecaron la vesícula y la vía biliar, pero fue debido a que tenía diagnóstico inicial de colangiocarcinoma extrahepático. Se encontraron buenos resultados postoperatorios, ya que no se prolongó

la estancia hospitalaria, presentaron cortas estancias en la unidad de cuidados intensivos y no hubo mortalidad relacionada, en comparación con quienes que no se sometieron a procedimientos con intención curativa.

Actualmente, a pesar de la mejoría en las técnicas de imagen y los cuidados perioperatorios, los resultados terapéuticos con el carcinoma de vesícula son pobres, debido al diagnóstico tardío. Se ha reportado supervivencia promedio de 19 meses para estadios I, 7 meses para estadio II, 4 meses para estadio III y 2 meses para estadio IV (reportado por el *National Cancer Institute* de los Estados Unidos) ⁽³⁾. Nosotros encontramos datos muy similares con mejores promedios en supervivencia para pacientes en estadio II (principalmente, IIB) que pacientes con estadio I, lo que podría explicarse porque los pacientes con estadio I fueron la minoría, lo que le resta peso estadístico.

En el futuro es probable que, con los mejores agentes quimioterapéuticos, este panorama desolador cambie para beneficio de los pacientes ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

En conclusión, son pocos los reportes de carcinoma de vesícula que conocemos en la literatura colombiana ⁽²⁰⁾. Ésta es una enfermedad que continúa teniendo un mal pronóstico a pesar de la mejoría en las técnicas de imagen, ya que existen dificultades para realizar un diagnóstico temprano, pues, en la mayoría de los casos se detecta cuando la enfermedad está muy avanzada. Sin embargo, el manejo quirúrgico con resección radical (R0), es la única opción curativa para esos pacientes que se logran diagnosticar en estadios tempranos, con buenos porcentajes de supervivencia.

Carcinoma of the gallbladder at Pablo Tobón Uribe Hospital (Medellín, Colombia)

Abstract

Objectives. To analyze the experience with patients with carcinoma of the gallbladder at the Hepatobiliary and Pancreatic Unit of Pablo Tobón Uribe Hospital (Medellín, Colombia), registering the clinical course and outcomes.

Patients and methods. All patients with the diagnosis of carcinoma of the gallbladder admitted to the Hepatobiliary and Pancreatic Unit during the period January 1, 2004, to June 30, 2008 were analyzed. The

diagnostic methods were studied, together with the stage of the disease, the type of surgery performed, and the results measured in terms of hospital stay and related mortality.

Results. *Forty patients were collected, 55% women and 45% men, with average age of 60.4 years. Preoperative diagnosis was established preoperatively in 62.5% of the patients, and as incidental finding at cholecystectomy in 37.5%. CT scan was the most common diagnostic method utilized, both for diagnosis (28%) and for staging (53.3%).*

Tumor stage at operation was: stage IV in 72.5% of cases, followed by stage IB in 12.5%. In only 22.5% of all patients resection with curative intention was possible, and of these patients, 77.8% had had the diagnosis established after the initial cholecystectomy.

Central hepatectomy (segments IVB/V) with first level lymph node dissection was the most common procedure. These patients had an average hospital stay of 7.8 days, with ICU stay of 0.7 days. No mortality related to the procedure occurred. Average postoperative general survival was 6.7 months, with an average one year survival rate of 27.5%.

Conclusion. *Carcinoma of the gallbladder continues to exhibit an ominous prognosis in spite of the advent of improved diagnostic methods and radical surgical procedures, due mainly to the fact that the majority of cases present with an advanced stage of the disease. However this is still the only treatment modality potentially curable*

Key words: *gallbladder neoplasms; diagnosis; clinical evolution; prevalence; mortality.*

Referencias

- MILLER G., JARNAGIN WR. Gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:306-12.
- CLEARY SP., DAWSON LA., KNOX JJ., GALLINGES S. Cancer of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Curr Probl Surg.* 2007;7:396-482.
- MISRA S., CHATURVEDI A., MISRA N., SHARMA I. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol.* 2003;4:167-76.
- MATSUDA T., MARUGAME T. International comparisons of cumulative risk of gallbladder cancer and other biliary tract cancer, from cancer incidence in five continents. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:74-5.
- LEE KF., WONG J., LI JC., LAI PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg.* 2004;188:186-90.
- HANSEL DE., MAITRA A., ARGANI P. Pathology of the gallbladder: a concise review. *Current Diagnostic Pathology.* 2004;10:304-17.
- EGUCHI H., ISHIKAWA O., OHIGASHI H., KASUGAI T., YOKOYAMA S., YAMADA T., *et al.* Surgical significance of superficial cancer spread in early gallbladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35:134-8.
- FRENA A., LA GUARDIA G., MARTIN F. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the Tumor Node Metastasis and Japanese Society of Biliary Surgery stages. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:580-90.
- FONG Y., WAGMAN L., GONEN M., CRAWFORD J., REED W., SWANSON R., *et al.* Evidence-based gallbladder cancer staging: changing cancer staging by analysis of data from the National Cancer Database. *Ann Surg.* 2006;243:767-74.
- MEKEEL K., HEMMING A. Surgical management of gallbladder carcinoma: a review. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1188-93.
- YOKOMIZO H., YAMANE T., HIRATA T., HIFUMI M., KAWAGUCHI T., FUKUDA S. Surgical treatment of pT2 gallbladder carcinoma: a reevaluation of the therapeutic effect of hepatectomy and extrahepatic bile duct resection based on the long-term outcome. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1366-73.
- CHIJIWA K., NAKANO K., UEDA J., NOSHIRO H., NAGAI E., YAMAGUCHI K., *et al.* Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosa layer. *J. Am Coll Surg.* 2001;193:600-7.
- BEHARI A., SIKORA SS., WAGHOLIKAR GD., KUMAR A., SAXENA R., KAPOOR VK. Longterm survival after extended resections in patients with gallbladder cancer. *J Am Coll Surg.* 2003;196:82-8.

14. DIXON E., VOLLMER CH., SAHAJPAL A., CATTRAL M., GRANT D., DOIG CH., *et al.* An aggressive surgical approach leads to improve survival in patients with gallbladder cancer: a 12-year study at a North American Center. *Ann Surg.* 2005;241:385-94.
15. SASAKI R., TAKAHASHI M., FUNATO O., NITTA H., MURAKAMI M., KAWAMURA H., *et al.* Hepatopancreatoduodenectomy with wide lymph node dissection for locally advanced carcinoma of the gallbladder long-term results. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:912-5.
16. MOJICA P., SMITH D., ELLENHORN J. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for gallbladder carcinoma with regional metastatic disease. *J Surg Oncol.* 2007;96:8-13.
17. OKUSAKA T., ISHII H., FUNAKOSHI A., YAMAO K., OHKAWA S., SAITO S., *et al.* Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacology.* 2006;57:647-53.
18. MEYERHARDT Y., ZHU A., STUART K., RYAN D., BLASZKOWSKY L., LEHMAN N., *et al.* Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic biliary and gallbladder cancer. *Dig Dis Sci.* 2008;53:564-70.
19. GALLARDO J., RUBIO B., FODOR M., ORLANDI L., YÁÑEZ M., GAMARGO C., *et al.* A phase II study of gemcitabine in gallbladder carcinoma. *Annals of Oncol.* 2001;12:1403-6.
20. CORTÉS A., BOTERO M., CARRASCAL E., BUSTAMANTE F. Carcinoma insospechado de la vesícula biliar. *Colomb Med.* 2004;35:18-21.

Correspondencia:
SERGIO IVÁN HOYOS, MD
Correo electrónico: sergiohoyosd@yahoo.es
shoyos@hptu.org.co
Medellín, Colombia