

Factores pronósticos del cáncer de vesícula

A. Ríos Zambudio^a, F. Sánchez Bueno^b, J.A. García Marcilla^c, R. Robles Campos^d, M.E. Tamayo Rodríguez^a, M.D. Balsalobre Salmerón^a y P. Parrilla Paricio^e

^aMédico interno residente de Cirugía. ^bJefe de Sección. Catedrático de Cirugía. ^cMédico adjunto de Cirugía. ^dCatedrático de Cirugía. ^eJefe de Departamento. Catedrático de Cirugía. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO: El carcinoma de vesícula es la lesión maligna más frecuente del tracto biliar. Sin embargo, la supervivencia a los 5 años es inferior al 5%. El objetivo de este estudio es analizar la influencia de varias variables clínicopatológicas en la supervivencia en una serie de 226 pacientes con carcinoma de vesícula.

PACIENTES Y MÉTODOS: Los resultados son analizados retrospectivamente y los factores pronósticos son identificados mediante un análisis estadístico univariante y un modelo de regresión de Cox. Todos los pacientes fueron intervenidos y se realizó una intervención quirúrgica potencialmente curativa en 67 casos (29,6%). En 63 pacientes (27,9%) el diagnóstico fue incidental al estudiar una vesícula extirpada por un proceso patológico benigno. El estadio TNM fue 0 en 7 casos (3,1%), I en 19 casos (8,4%), II en 21 casos (9,3%), III en 61 casos (27%) y IV en 118 casos (52,2%).

RESULTADOS: La supervivencia global a los 5 años fue del 17,3%. En el análisis univariante, las variables con influencia significativa fueron la presencia de ictericia, la pérdida de peso, la palpación de una tumoración abdominal, el momento del diagnóstico, la técnica quirúrgica, el sistema de estadificación TNM y las tres variables de dicho sistema (T: tamaño, N: adenopatías, M: metástasis a distancia). En el análisis multivariante tuvieron una asociación significativa con la supervivencia las tres variables del sistema TNM y la técnica quirúrgica.

CONCLUSIONES: El factor pronóstico más importante es la estadificación TNM del tumor y, actualmente, con la realización de la colecistectomía radical en los estadios II y III, la técnica quirúrgica se ha convertido en el otro factor pronóstico importante.

PROGNOSTIC FACTORS OF CARCINOMA OF THE GALLBLADDER

BACKGROUND AND AIM: Carcinoma of the gallbladder is the most frequent biliary tract lesion but the 5-year survival is less than 5%. The aim of this study was to analyze the influence of several clinico-pathological variables on survival in a series of 226 carcinomas of the gallbladder.

PATIENTS AND METHODS: The results were retrospectively analyzed and prognostic factors were identified by univariate statistical analysis and Cox regression model. All patients underwent surgery and in 67 of these (29.6%), surgery was potentially curative. In 63 patients (27.9%) diagnosis was made when the resected gallbladder was studied for benign disease. Tumor node metastasis (TNM) stage was 0 in 7 patients (3.1%), stage I in 19 patients (8.4%), stage II in 21 patients (9.3%), stage III in 61 patients (27%) and stage IV in 118 patients (52%).

RESULTS: Overall 5-year survival was 17.3%. In the univariate analysis, significant variables were the presence of jaundice, weight loss, palpation of abdominal tumors at diagnosis, surgical technique, TNM stage and the three variables of this system (T: size, N: adenopathies; M: distant metastasis). In the multivariate analysis, the three variables of the TNM system and surgical technique were significantly associated with survival.

CONCLUSIONS: The most important prognostic factor was TNM stage. Currently, radical cholecystectomy in stages II and III has become another important prognostic factor.

(Gastroenterol Hepatol 2001; 24: 281-286)

Correspondencia: Dr. A. Ríos Zambudio.
Avda. de la Libertad, 208. 30007 Casillas. Murcia.
Correo electrónico: ARZRIOS@teleline.es

Recibido el 30-8-2000; aceptado para su publicación el 8-1-2001.

El cáncer de vesícula biliar (CV) es la neoplasia maligna más frecuente del árbol biliar y ocupa el quinto lugar entre los cánceres del tubo digestivo¹⁻⁴. Su pronóstico es malo, con una supervivencia global a los 5 años que oscila entre el 5 y el 10%¹⁻⁵. Este mal pronóstico hay que relacionarlo con el diagnóstico en fases avanzadas debido a la inespecificidad de los datos clínicos, que en fases iniciales son indistinguibles de la enfermedad benigna, y a la precocidad de la diseminación tumoral. Por estas razones,

TABLA I. Estadificación del cáncer de vesícula según la clasificación TNM

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
IV A	T4	N0-1	M0
IV B	T1-4	N2	M0
	T1-4	N0-2	M1

Tis: limitado a la mucosa; T1: invade la mucosa o la muscular adyacente; T2: invasión del tejido conectivo perimuscular sin extensión a la serosa o al hígado; T3: invasión de la serosa (peritoneo visceral) y/o de un órgano adyacente (extensión ≤ 2 cm en hígado) T4: invasión > 2 cm en el hígado y/o ≥ 2 órganos adyacentes.

N0: sin afectación ganglionar; N1: afectación de los ganglios del cístico, pericoledocales, y/o hilares; N2: afectación de ganglios peripancreáticos, periportal, celiacos o mesentéricos superiores.

M0: inexistencia de metástasis; M1: metástasis a distancia.

a pesar de la introducción de nuevas técnicas diagnósticas, en más del 70% de los casos el tumor es irresecable cuando se realiza el diagnóstico^{1,6}. En la mayoría de las series la supervivencia a 5 años sólo se obtiene en los casos en los que el carcinoma fue diagnosticado por el patólogo al examinar una vesícula extirpada por una afección presumiblemente benigna^{7,8}.

Respecto al tratamiento, la mayoría de los autores consideran que la colecistectomía simple puede ser un procedimiento curativo si sólo hay afectación de la mucosa de la vesícula⁹. Sin embargo, otros recomiendan de forma sistemática la extirpación en bloque del lecho hepático de la vesícula (segmentectomía 4B) y la linfadenectomía regional (la denominada colecistectomía radical). Otros procedimientos quirúrgicos no mejoran los resultados, aunque en pacientes muy seleccionados se han obtenido resultados positivos^{10,11}. En cuanto a la radioterapia y la quimioterapia, los resultados son controvertidos y en la mayoría de las series desalentadores^{12,13}.

El objetivo de este trabajo es analizar la conducta diagnóstica terapéutica en una serie de 226 CV con la finalidad de identificar los factores con significado pronóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre 1975 y 1998 se realizaron en nuestro servicio 4.443 intervenciones sobre la vesícula y la vía biliar, confirmándose histológicamente en 226 (5,1%) la presencia de un CV. La edad media de los pacientes era de $69,3 \pm 8,4$ años (rango, 46-86 años) y el 84,5% eran mujeres (191 casos). En 113 casos (50%) existían antecedentes de enfermedad biliar, siendo el más frecuente el cólico hepático (109 casos; 48,2%). Los datos clínicos más frecuentes fueron: dolor en el hipocondrio derecho en 195 casos (86,3%), ictericia en 113 casos (50%), síndrome general neoplásico en 70 casos (31%) y la presencia de colecistitis en 52 pacientes (23%).

En cuanto a las exploraciones complementarias, en 216 pacientes (95,6%) se realizó una ecografía, en la que se obtuvo el diagnóstico de sospecha en 111 casos (49,1%). Se indicó la realización de una TAC cuando existía un diagnóstico de sospecha, bien por la ecografía o por la clínica, la cual resultó ser la exploración más útil al facilitar el diagnóstico del tumor en el 80,2% de los pacientes en los que se llevó a cabo (en 97 de los 121 realizados). El diagnóstico de CV se estableció en 163 casos (72,1%) y en los 63 pacientes restantes (27,9%) fue un hallazgo incidental del patólogo que analizó la vesícula.

Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente. La vía de abordaje fue una laparotomía subcostal derecha, excepto en 17 pacientes (7,5%) en que se realizó por laparoscopia, en dos de los cuales se reconvirtió ante la sospecha de un CV. Se halló una litiasis biliar asociada a la

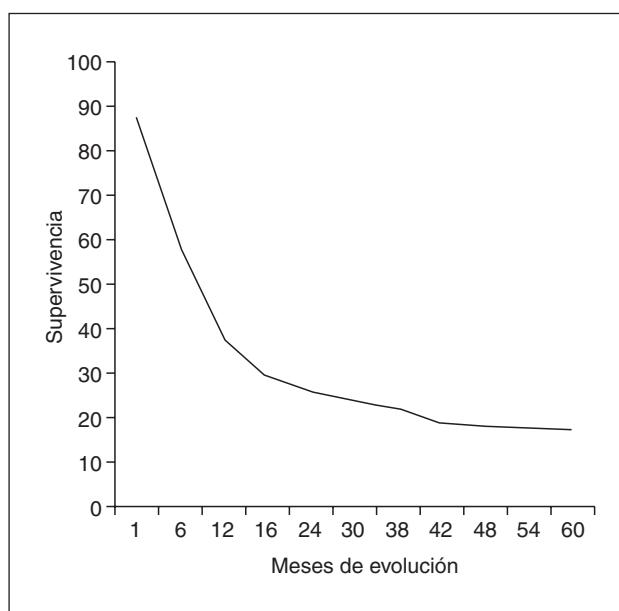


Fig. 1. Supervivencia global del cáncer de vesícula.

neoplasia en 142 enfermos (62,8%) y una colecistitis aguda en 52 casos (23%). En 129 casos (57,1%) se realizó una colecistectomía simple, en 20 casos una colecistectomía radical (8,8%) y en los 77 pacientes restantes (34,1%) la intervención quirúrgica se limitó a derivar la vía biliar mediante la colocación de un drenaje biliar externo (5,8%) o simplemente a realizar la laparotomía exploradora con toma de biopsia (28,3%). El 29,6% de las intervenciones (las 20 colecistectomías ampliadas y 47 colecistectomías simples) fueron potencialmente curativas. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma en 220 casos (97,3%), seguido del carcinoma epidermoide en 4 casos (1,8%) y el adenocarcinoma en 2 enfermos (0,9%).

Para la estadificación tumoral se siguió la clasificación TNM¹ (tabla I). Encuentramos que en 7 casos (3,1%) el tumor se encontraba en estadio 0, en 19 casos (8,4%) en estadio I, en 21 casos (9,3%) en estadio II, en 61 casos (27%) en estadio III y en 118 casos (52,2%) en estadio IV. Para el análisis estadístico se desglosó este sistema de estadificación en sus tres componentes:

1. La invasión local (T): Tis en 7 casos (3,1%), T1 en 24 casos (10,6%), T2 en 41 casos (18,1%), T3 en 75 casos (33,2%), y T4 en 79 casos (35%).
2. La afectación linfática (N): N0 en 99 casos (43,8%), N1 en 69 casos (30,5%) y N2 en 58 casos (25,7%).
3. Las metástasis a distancia (M): M0 en 188 casos (83,2%) y M1 en 38 casos (16,8%).

En ningún caso se empleó radioterapia o quimioterapia adyuvante.

La supervivencia se calculó según el método actuarial y la comparación de las curvas se efectuó mediante la prueba de rangos logarítmicos. Con las variables que tuvieron influencia pronóstica en el análisis univariante se realizó un análisis multivariante usando el modelo de Cox. Las diferencias se consideraron significativas con valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Morbimortalidad postoperatoria

Se presentaron complicaciones postoperatorias en 44 de los 226 pacientes, lo que supone un 19,5%. La más frecuente fue la fistula biliar externa en 10 casos, seguida de la insuficiencia renal aguda en 7 casos y la insuficiencia hepática, la hemorragia digestiva alta y el embolismo pulmonar en 5 casos cada una.

La mortalidad postoperatoria inmediata (primer mes) fue del 12,4% (28 casos), siendo las causas más frecuentes la

TABLA II. Análisis estadístico univariante de los factores pronósticos en la supervivencia del cáncer de vesícula

Variable	N. ^o de pacientes	Supervivencia 5 años	p
Dolor en hipocondrio derecho			
Sí	195 (86,3%)	17,4%	
No	31 (13,7%)	16,1%	NS
Ictericia			
Sí	113 (50%)	5,3%	
No	113 (50%)	29,2%	p < 0,001
Pérdida de peso			
Sí	70 (31%)	0%	
No	156 (69%)	25%	p < 0,001
Tumor abdominal			
Sí	54 (23,9%)	0%	
No	172 (76,1%)	20,6%	p < 0,001
Colecistitis			
Sí	52 (23%)	16,7%	
No	174 (77%)	17,3%	NS
Momento del diagnóstico			
Pre o intraoperatorio	163 (72,1%)	2,4%	
Incidencial	63 (27,9%)	55,6%	p < 0,001
Tipo de cirugía			
Colecistectomía simple curativa	47 (20,8%)	63,8%	p < 0,001
Colecistectomía radical	20 (8,9%)	45%	
Colecistectomía simple paliativa	82 (36,3%)	0%	
Drenaje biliar externo	13 (5,7%)	0%	
Laparotomía exploradora	64 (28,3%)	0%	
Estadio tumoral de TNM			
0-I	26 (11,5%)	100%	
II	21 (9,3%)	61,7%	p < 0,001
III	61 (27%)	0%	
IV	118 (52,2%)	0%	
Estadio T			
Tis	7 (3,1%)	100%	
T1	24 (10,6%)	91,7%	p < 0,001
T2	41 (18,1%)	58,5%	
T3	75 (33,2%)	0%	
T4	79 (35%)	0%	
Estadio N			
N0	99 (43,8%)	80,8%	p < 0,001
N1	69 (30,5%)	0%	
N2	58 (25,7%)	0%	
Estadio M			
M0	188 (83,2%)	20,2%	
M1	38 (16,8%)	0%	p < 0,001

insuficiencia hepática, el tromboembolismo pulmonar y la insuficiencia renal aguda, en 5 casos cada una.

Supervivencia

La supervivencia global de la serie a los 5 años fue del 17,3% (fig. 1). Para calcularla se excluyeron los pacientes fallecidos durante el postoperatorio inmediato, para que ésta no se viera artefactada por la mortalidad postoperatoria.

En el análisis univariante, nueve variables presentaron significación estadística ($p < 0,001$) respecto a la supervivencia a los 5 años (tabla II). Entre las variables clínicas, tres de ellas: la presencia de ictericia en el momento del diagnóstico (el 5,3 frente al 29,2% de supervivencia), la pérdida de peso (el 0 frente al 25%) y la palpación de una tumoración abdominal (el 0 frente al 20,6%) presentaron diferencias significativas. El momento diagnóstico también puso de manifiesto diferencias. Así, los casos hallados de manera incidental por el patólogo tuvieron una su-

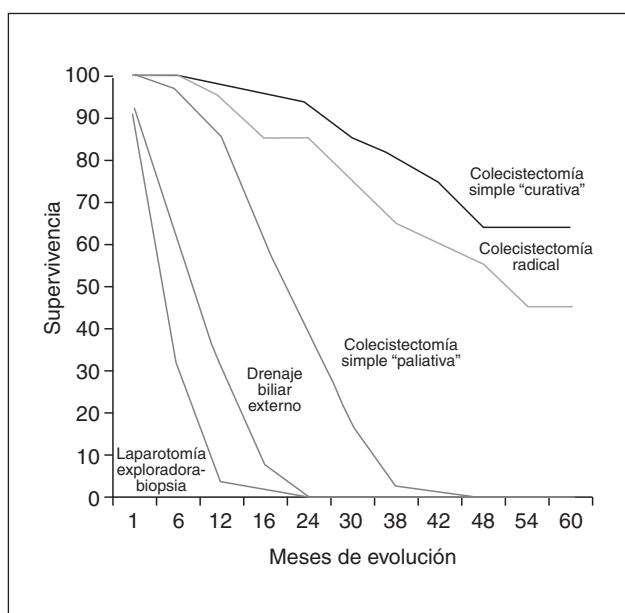


Fig. 2. Supervivencia del cáncer de vesícula en función del tipo de intervención quirúrgica ($p < 0,001$).

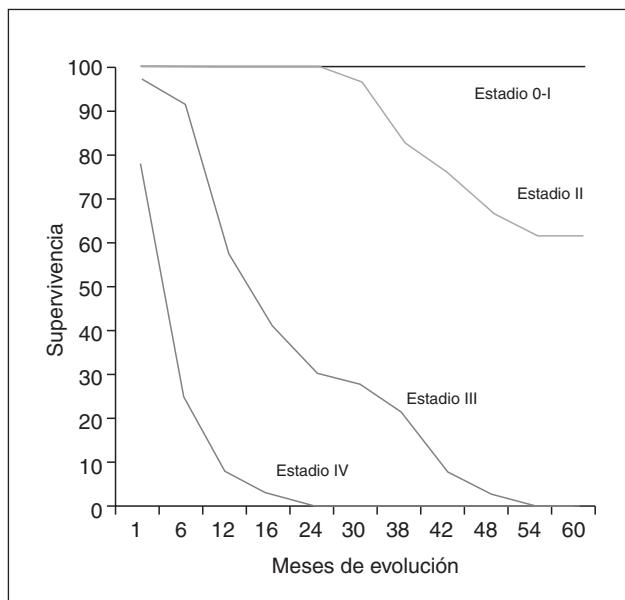


Fig. 3. Supervivencia del cáncer de vesícula en función del estadio TNM ($p < 0,001$).

perivivencia del 55,6%, frente al 2,4% del resto. Respecto a la técnica quirúrgica, los pacientes sometidos a cirugía curativa presentaron una supervivencia del 63,8% en la colecistectomía simple y del 45% en la colecistectomía radical, mientras que en el resto fue del 0% a los 5 años (fig. 2).

En cuanto a la estadificación del tumor, todos los enfermos con tumor en estadio TNM 0-I sobrevivieron a los 5 años, la tasa de supervivencia de los enfermos con tumor en estadio II fue del 61,7%, y no sobrevivió ninguno de los que se encontraban en estadios III y IV ($p < 0,001$) (fig. 3). Al

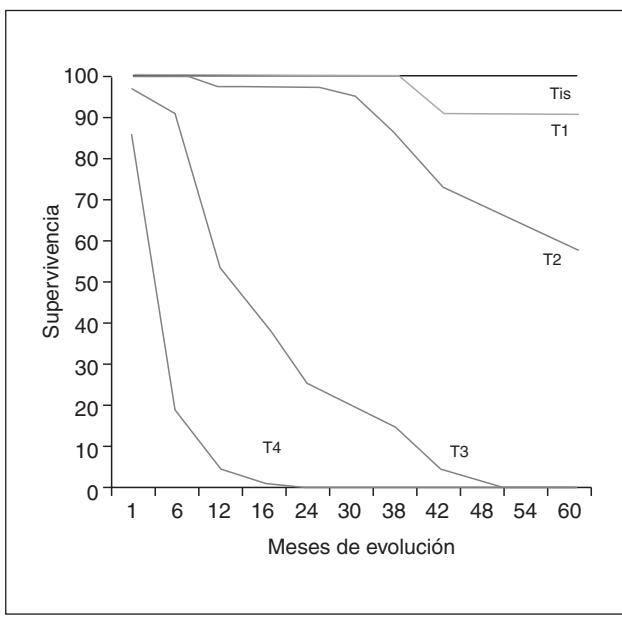


Fig. 4. Supervivencia del cáncer de vesícula en función del estadio T ($p < 0,001$).

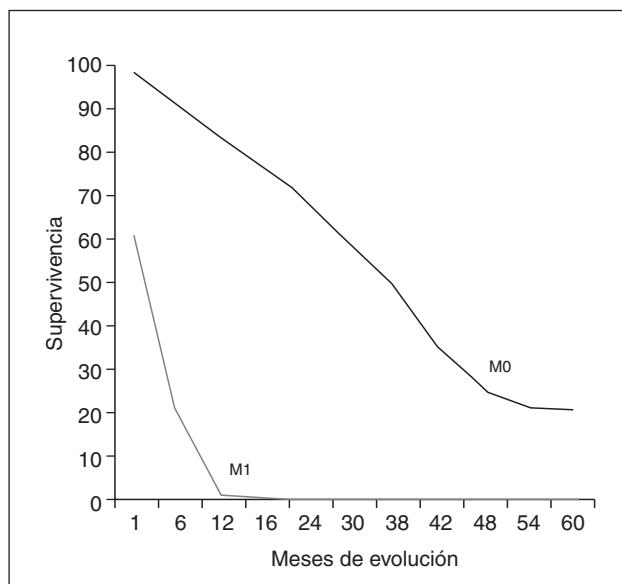


Fig. 6. Supervivencia del cáncer de vesícula en función del estadio M ($p < 0,001$).

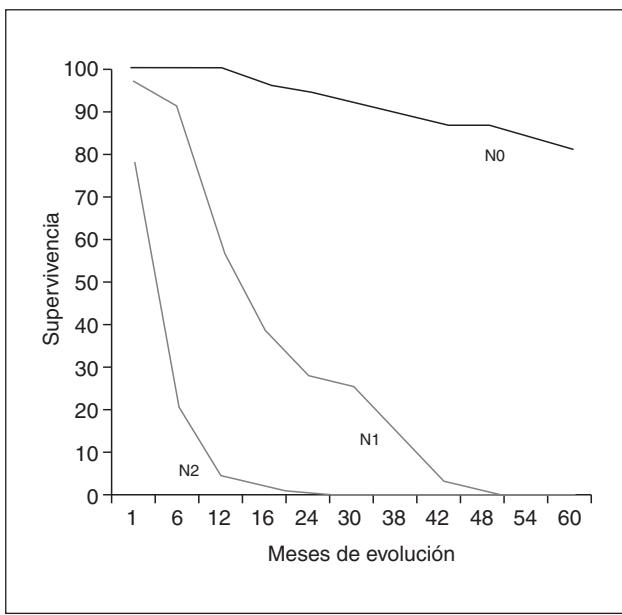


Fig. 5. Supervivencia del cáncer de vesícula en función del estadio N ($p < 0,001$).

analizar las tres variables que incluye este sistema de estadificación observamos que las tres influyeron significativamente en la supervivencia ($p < 0,001$). Así, en el estadio T, los Tis presentaron una supervivencia del 100%, los de T1 del 91,7% y los del T2 del 58,5%, siendo del 0% en el resto de T (fig. 4). Respecto a la variable N, los N0 presentan una supervivencia del 80,8% frente al 0% de los que presentan adenopatías positivas (fig. 5). Los pacientes sin metástasis (M0) presentan una supervivencia del 20,2%, frente al 0% de los M1 (fig. 6).

En el análisis multivariante presentaron una asociación significativa con la supervivencia las tres variables del sistema de estadificación TNM y la técnica quirúrgica (tabla III).

DISCUSIÓN

El cáncer primitivo de vesícula biliar supone el 4-7% de todas las intervenciones quirúrgicas biliares, presentando una mayor incidencia en mujeres de edades avanzadas^{5,14,15}, como ocurrió en nuestra serie. Este carcinoma se ha asociado clásicamente con la presencia de colelitiasis y de manera más reciente con la presencia de colecistitis, la vesícula “en porcelana”, las anomalías del conducto pancreático y colédoco, etc.¹⁵⁻¹⁷.

El diagnóstico clínico del CV es difícil debido a la similitud entre el carcinoma y la enfermedad biliar benigna^{1,5,17-19}, por lo que estos pacientes suelen ser diagnosticados en un estadio avanzado, con diseminación linfática y/o metastásica (estadios III-IV)^{1,16}, lo que conlleva que la tasa de resección curativa sea del 10-30%^{1,5,9,20,21}. En los estadios 0-I, la mayoría de los autores admiten que es suficiente la colecistectomía simple. En el estadio II algunos autores defienden la colecistectomía simple, pero al publicarse una tasa de recidivas del 20-30%, actualmente se recomienda la colecistectomía “radical”, que consiste en practicar una resección en bloque de la vesícula y una porción del lecho hepático, asociando una linfadenectomía regional del ligamento hepatoduodenal²²⁻²⁵. Por otro lado, las neoplasias en estadio II generalmente son diagnosticadas por el patólogo durante el estudio postoperatorio de la pieza, lo que lleva a plantear la siguiente cuestión: ¿es conveniente reintervenir a los enfermos que son diagnosticados por el patólogo? Aunque los datos todavía no son

TABLA III. Análisis estadístico multivariante de los factores pronósticos en la supervivencia del cáncer de vesícula

Variable	Puntuación	Coeficiente de regresión (β)	Error estándar	Odds ratio	p
Tipo de cirugía					
Colecistectomía simple curativa	0	0		1	
Colecistectomía radical	1	0,6021	0,2870	1,55967	< 0,001
Colecistectomía simple paliativa	2	0,8012		4,49678	< 0,001
Drenaje biliar externo	3	0,9001		5,12452	< 0,001
Laparotomía exploradora	4	1,0110		5,9684	< 0,001
Estadio T					
Tis	0	0	0,3123	1	
T1	1	5,5254		1,3234	< 0,001
T2	2	0,7167		1,9482	< 0,001
T3	3	0,9112		5,5732	< 0,001
T4	4	0,9343		6,9283	< 0,001
Estadio N					
N0	0	0	0,2943	1	
N1	1	0,4967		4,9387	< 0,001
N2	2	0,1234		6,2341	< 0,001
Estadio M					
M0	0	0	0,4125	1	
M1	1	0,6937		7,9461	< 0,001

concluyentes, algunos estudios^{22,23,26} comunican una mayor supervivencia, con una mínima morbimortalidad, en los pacientes con cáncer no sospechado de vesícula en estadio II sometidos a una segunda intervención.

En los estadios III, la tasa de recidiva local tras la colecistectomía simple es muy elevada, por lo que la técnica quirúrgica de elección es la colecistectomía “radical” y debe llevarse a cabo la reintervención en aquellos casos que son diagnosticados en el postoperatorio por el patólogo¹. Para evitar la reintervención consideramos importante que el cirujano examine visualmente y por palpación todas las vesículas que extirpe por una afección presumiblemente benigna y, en caso de duda, lleve a cabo un estudio histológico intraoperatorio, sobre todo en pacientes de edad avanzada^{17,27}. En nuestra serie, la introducción de la colecistectomía radical ha sido uno de los hechos que ha provocado un aumento de la supervivencia en los estadios II y III con significación estadística.

Por último, en los estadios IV, la cirugía radical no mejora la supervivencia de estos pacientes y está gravada con una mortalidad operatoria muy elevada. Aunque se han comunicado buenos resultados con intervenciones quirúrgicas radicales²⁸, en general, el acto quirúrgico se limitará a confirmar el diagnóstico y a la práctica de gestos paliativos (intubación transtumoral, derivaciones digestivas, etcétera)^{1,29,30}.

En conjunto, el pronóstico del CV es malo, siendo excepcional la supervivencia a los 5 años superior al 10-15%^{3,5}. Para la mayoría de los autores, el estadio de la neoplasia es el factor pronóstico más importante^{1,31}. En nuestra experiencia, también la técnica quirúrgica tiene importancia pronóstica, sobre todo en los estadios II y III, debido a la colecistectomía radical.

BIBLIOGRAFÍA

- Pitt H, Dooley W, Yeo C, Cameron J. Malignancies of the biliary tract. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 3-90.
- Moerman CJ, Bueno de Mesquita HB. The epidemiology of gallbladder cancer: lifestyle related risk factors and limited surgical possibilities for prevention. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1533-1539.
- Baillie J. Tumors of the gallbladder and bile ducts. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 14-21.
- Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer* 1998; 83: 2618-2628.
- Sánchez Bueno F, Parrilla Paricio P, Bermejo López J, Illana Moreno J, Castellanos Escrig G, Ponce Marco JL et al. Valor pronóstico del grado de invasión de la pared en el cáncer primitivo de vesícula biliar. Revisión de 96 casos. *Cir Esp* 1985; 39: 261-266.
- North JH Jr, Pack MS, Hong C, Rivera DE. Prognostic factors for adenocarcinoma of the gallbladder: an analysis of 162 cases. *Am Surg* 1998; 64: 437-440.
- De Aretxabala X, Roa I, Burgos L. Gallbladder cancer, management of early tumors. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1547-1551.
- Cugat E, Hoyuela C, Almenara R, Bardají M, Collera P, Veloso E et al. Carcinoma insospechado de vesícula biliar y laparoscopia. *Cir Esp* 1997; 61: 258-261.
- Cubertafond P, Mathonet M, Gainant A, Launois B. Radical surgery for gallbladder cancer. Results of the French Surgical Association Survey. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1567-1571.
- Kurokawa T, Nonami T, Nakao A, Okuda N, Harada A, Takagi H. The role of extended radical procedures in advanced gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1561-1566.
- Todoroki T, Kawamoto T, Takahashi H, Takada Y, Koike N, Otsuka M et al. Treatment of gallbladder cancer by radical resection. *Br J Surg* 1999; 86: 622-627.
- Todoroki T, Kawamoto T, Otsuka M, Koike N, Yoshida S, Takada Y et al. Benefits of combining radiotherapy with aggressive resection for stage IV gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1585-1591.
- Houry S, Haccart V, Huguier M, Schlienger M. Gallbladder cancer: role of radiation therapy. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1578-1584.
- Cainzos M, García García M, Salgado JL, Barreiro F, Potel J, Puente JL. Cáncer de la vesícula biliar. *Rev Esp Enferm Digest* 1989; 75: 25-30.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P, Zatonski WA. Epidemiology of gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1529-1532.
- Sumiyoshi K, Nagai E, Chijiwa K, Nakayama F. Pathology of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1991; 15: 315-321.
- Silk YN, Douglass HO Jr, Nava HR, Driscoll DL, Tartarian G. Carcinoma of the gallbladder. The Roswell Park experience. *Ann Surg* 1989; 210: 751-757.
- Bach AM, Loring LA, Hann LE, Illescas FF, Fong Y, Blumgart LH. Gallbladder cancer: can ultrasonography evaluate extent of disease? *J Ultrasound Med* 1998; 17: 303-309.
- Chijiwa K, Sumiyoshi K, Nakayama F. Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on the preoperative

- diagnosis of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1991; 15: 322-327.
20. Benoit S, Panis Y, Fagniez PL. Long term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. French University Association for Surgical Research. *Am J Surg* 1998; 175: 118-122.
 21. Kapoor VK, Benjamin IS. Resectional surgery for gallbladder cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 145-146.
 22. De Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Fonseca L, Wisztuba I et al. Gallbladder cancer in Chile. A report on 54 potentially resectable tumors. *Cancer* 1992; 69: 60-65.
 23. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215: 326-331.
 24. Muratore A, Polastri R, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: current options. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 438-443.
 25. Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: a worthwhile operation? *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 160-163.
 26. Fong Y, Heffernan N, Blumgart LH. Gallbladder carcinoma discovered during laparoscopic cholecystectomy. Aggressive resection is beneficial. *Cancer* 1998; 83: 423-427.
 27. Zayyan KS, Sellu DP. "Routine" pathological examination of the gallbladder is a futile exercise. *Br J Surg* 1998; 85: 208.
 28. Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K, Hatakeyama K. Combined pancreaticoduodenectomy and hepatectomy for patients with locally advanced gallbladder carcinoma: long term results. *Cancer* 1997; 80: 1904-1909.
 29. Baxter I, Garden OJ. Surgical palliation of carcinoma of the gallbladder. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1572-1577.
 30. Naranjo Gómez A, Manuel Palazuelos JC, Casado Martín F. Cáncer de vesícula biliar. *Rev Esp Enferm Digest* 1989; 76: 9-12.
 31. Manfredi S, Benhamiche AM, Isambert N, Prost P, Jouve JL, Faivre J. Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population-based study in France. *Cancer* 2000; 89: 757-762.