

ACTUALIZACIÓN EN CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

GALLBLADDER CANCER: AN UPDATE

DR. MARIO URIBE M. (1, 2), DR. CLAUDIO HEINE T. (2), DR. FREDDY BRITO M. (2), DRA. DIANA BRAVO L. (2)

1. Departamento de Cirugía. Clínica Las Condes. Profesor Titular, Departamento de Cirugía, Sede Oriente – Universidad de Chile.

2. Servicio de Cirugía. Hospital del Salvador – Campus Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Email: muribem@clc.cl

RESUMEN

El cáncer de vesícula biliar (CVB) corresponde a una patología altamente prevalente en nuestro país, alcanzando incluso la más alta de incidencia del mundo. Lamentablemente es una enfermedad que sólo presenta síntomas cuando ya se encuentra en estados avanzados. Dentro de los factores de riesgo, la colelitiasis, la obesidad, la edad, el género, infecciones bacterianas y algunos factores genéticos ocupan una posición relevante en su etiopatogenia. El diagnóstico se realiza principalmente por imágenes como la Ultrasonografía (US) y la Tomografía Computada (TC), sin embargo el uso de otros métodos como la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) son de gran utilidad. Dentro del diagnóstico se utilizan también algunos marcadores tumorales que pueden servir de ayuda en el seguimiento y el pronóstico en algunos casos. La cirugía es el tratamiento de elección sobre todo en etapas iniciales, ya que muchas veces esta enfermedad se pesquisa como hallazgo de colecistectomías de rutina por colelitiasis.

Palabras clave: Cáncer de vesícula, enfermedad vesicular, colelitiasis, colecistectomía.

SUMMARY

Gallbladder cancer (GC) corresponds to a highly prevalent disease. In our country reaching the highest incidence in the

world. In many cases GC has no symptoms. These appears in patients with advanced disease. Among the risk factors, cholelithiasis, obesity, age, gender, bacterial and genetic factors are clearly positioned in its pathogenesis. The diagnosis is made primarily as ultrasound imaging (US.) and computed tomography (CT), however the use of other methods such as magnetic resonance imaging (MRI) are useful. Within the diagnosis are also used some tumor markers that may be helpful in monitoring and prognosis values in some cases. Surgery is the treatment of choice especially in initial stages because many times this disease discovery research and routine cholecystectomy for cholelithiasis.

Key words: Gallbladder neoplasm, Gallbladder disease, Cholelithiasis, Cholecystectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vesícula biliar (CVB) es una enfermedad poco frecuente en el mundo y altamente letal. En 1777, Maximillian de Stoll hizo la primera descripción en la famosa Vienna Clinic. Keen en 1891 realiza la primera resección. En 1978, Piehler y Crichlow redactan el primer gran estudio de CVB demostrando un 5% de sobrevida (SV) en 5835 casos analizados (1). Ya en el año 1931, Garretón Silva destaca la alta frecuencia de CVB al describir que en una serie de 350 pacientes portadores de colecistitis aguda, 4 de ellos se encontraban afectados por una transformación maligna (2). En la actualidad, nuestro país tiene la

más alta incidencia de CVB del mundo con valores de 12,3 y 27,3 en hombres y mujeres por cada 100.000 habitantes respectivamente (3).

En la mayoría de los casos el CVB se presenta como una entidad asintomática y sólo presenta síntomas cuando existe enfermedad avanzada. El pronóstico de vida en todas las etapas del CVB es cercano al 5%. La vida media en los pacientes diagnosticados incidentalmente es de 26,4 meses (4). El objetivo de esta revisión es resumir la información actual existente en esta patología altamente prevalente.

EPIDEMIOLOGÍA

Chile tiene la incidencia más alta de CVB entre hombres y mujeres. Según el estudio de Eslick publicado en 2010, la incidencia del registro de la ciudad de Valdivia de 12,3 y 27,3 en hombres y mujeres por cada 100.000 habitantes, ubica a nuestro país como el con más alta incidencia del mundo. Datos del Ministerio de Salud de Chile (5) más actualizados que los publicados en este estudio, muestran que la incidencia de CVB y vía biliar durante el quinquenio 2003-2007, alcanzó en la Región de los Ríos 10,7 y 32; en la Región de Antofagasta a 3,9 y 9,5; y en la provincia del Biobío a un 12,4 y 28 por cada 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente (5). Estos datos superan a varios países catalogados previamente con las más altas del mundo (Dehli, India: 21,5 x 100.000. Karachi del sur, Pakistán: 13,8 x 100.000. Quito, Ecuador: 12,9 x 100.000) (6). Epidemiológicamente, en la Región de los Ríos las mujeres son las más afectadas por este cáncer en todos los grupos de edad, sin una diferencia importante en la distribución por sexo. En las mujeres se observa que el incremento del riesgo se inicia antes que en los hombres, en el grupo de 50 a 54 años y 60 a 64 años respectivamente, a diferencia de la provincia del Biobío donde el crecimiento de la incidencia de esta patología se inicia en las mujeres a contar de los 45 años y en los hombres de los 55 años (5).

El CVB puede llegar a ser 6 veces más común en mujeres que en hombres. La incidencia aumenta con la edad y se diagnostica más frecuentemente entre la sexta y séptima década de la vida (6).

En relación a la mortalidad, el CVB tiene una de las mayores del mundo con 15,6 y 7 por cada 100.000 habitantes en mujeres y hombres respectivamente, siendo la primera causa de muerte en la mujer chilena sobre el cáncer de mama, el pulmonar y de cérvix. Las tasas más altas se ubican en regiones del sur de Chile, zonas de alta pobreza, mayor población amerindia (Mapuche), insuficiente acceso a servicios sanitarios incluyendo el acceso a servicios quirúrgicos para la realización de colecistectomía (7, 8).

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología exacta del CVB todavía no ha sido aclarada. Sin embargo, los principales factores de riesgo reconocidos en el desarrollo de CVB han sido la colelitiasis de larga data crónica y el género femenino además de otras variables.

a) Enfermedad vesicular

Todos los estudios han demostrado una fuerte asociación entre CVB y la colelitiasis. Es excepcional la presencia de este cáncer en ausencia de litiasis. Se ha reportado que en pacientes con cálculos en la vesícula biliar de más de 3cm de diámetro, el riesgo de desarrollar CVB es diez veces mayor que en pacientes con cálculos menores a 1cm de diámetro (9). En Chile la prevalencia de colelitiasis es de 50% a la edad de 50 años, esto demuestra la alta incidencia de CVB (10). La ecografía, realizada en los grupos de alto riesgo, es decir en mujeres sobre 40 años, debe ser un método de pesquisa ampliamente utilizado, ya que es de bajo costo, no es invasivo y es de fácil acceso para todos los estratos socio-económicos de la población. La vesícula biliar en porcelana y los pólipos son otros factores predisponentes de CVB. La vesícula biliar calcificada o "en porcelana" se ha asociado, en algunas series, con CVB en 12,5% al 62% de los pacientes. Sin embargo el riesgo real aumenta cuando este compromiso corresponde a calcificaciones de la mucosa (11). En cuanto a los pólipos de la VB, está claro que los pólipos mayores a 10 mm deben ser removidos, aún en pacientes asintomáticos. En un estudio sobre el riesgo de el CVB en pacientes con pólipos en la VB en una serie multiétnica, se concluyó que ante la presencia de pólipos en la VB, independientemente de su tamaño, entre los pacientes de descendientes de la India, se debería investigar o colecistectomizar (12). La adenomiosomatosis segmentaria de la vesícula biliar, la enfermedad intestinal crónica inflamatoria, la poliposis y el Síndrome De Mirizzi puede llevar a infección crónica e inflamación, que pueden jugar un rol importante en los cambios carcinomatosos (13, 14).

b) Obesidad

El IMC elevado, particularmente el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de desarrollar cálculos de la vía biliar. En un metaanálisis reciente que se centró en la relación del sobrepeso y el riesgo de desarrollar CVB; comparándolos con individuos con peso normal, los individuos con sobrepeso tenían un RR de 1,15 (95%IC. 1,01-1,30) y los individuos con obesidad un RR 1,66 (95%IC. 1,47-1,88) (15).

c) Edad

La incidencia aumenta con la edad, teniendo la más alta incidencia a los 65 años, aunque en últimos estudios se ha encontrado más personas en la cuarta y quinta década de la vida con CVB (16).

d) Género

Las mujeres presentan mayor predisposición a desarrollar CVB, con un Odds Ratio de 2 a 8 veces más que los hombres (17).

e) Factores Reproductivos

Un estudio prospectivo de casos y controles, evaluó el estilo de vida y los factores reproductivos de 78 casos incidentales de CVB. Se encontró que una edad temprana de menarquia aumenta el riesgo de desarrollar CVB casi tres veces (OR, 2.63; IC 95%), así como el número de partos (OR, 3.69; IC 95%), número de embarazos (OR, 6.15; IC 95%) y estatus postmenopausico (OR, 6.75; IC 95%) (18).

Los estudios que enlazan los factores reproductivos al CVB han arrojado resultados conflictivos.

f) Infecciones bacterianas

En un estudio de corte, Caygill et. (19) al mostraron una asociación muy fuerte entre el desarrollo de CVB y *S typhi* y *S paratyphi* (RR, 167; IC 95%), aunque su estudio estuvo basado en solo 5 casos (19). La fiebre tifoidea fue una patología endémica en Chile entre 1970 y 1982, por eso puede ser posible que *S typhi* y *S paratyphi* estén contribuyendo al alto índice de CVB en Chile (20-23). Nuevos organismos como el *Helicobacter bilis* y *pylori* han sido aislados de muestras de bilis, sugiriendo una relación con el CVB. No hay evidencia que confirme, el hecho que los microorganismos estén asociados con el desarrollo de CVB, estas teorías requerirán de investigaciones futuras.

g) Factores genéticos

La pérdida de heterozigotidad del cromosoma 3p, que incluye la tríada frágil de la histidina, fue encontrada in pacientes con CVB (24).

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos el CVB se presenta como una entidad asintomática y sólo presenta síntomas cuando existe enfermedad avanzada. Los únicos síntomas son los producidos generalmente por una coleditiasis existente. El CVB debe sospecharse en pacientes portadores de coleditiasis en quienes, en el estudio preoperatorio aparece una vesícula de paredes engrosadas en la ecografía. En estos casos se debe solicitar una tomografía computada de abdomen, para completar estudio y planificar la cirugía (25, 26).

Una vez que se asocia la presencia de ictericia (34% de los pacientes), esto determina un indicador de enfermedad avanzada y de peor pronóstico, y de estos pacientes cerca de un 7% presentará enfermedad resecable (27).

En el estudio de la enfermedad, los marcadores tumorales se asocian con transformación y proliferación de células neoplásicas.

En cuánto al estudio por imágenes, éste incluye, fundamentalmente, los siguientes métodos:

1. Ultrasonografía (US): Es la técnica más utilizada en el estudio preoperatorio por el rol diagnóstico en pacientes con dolor en hipocondrio derecho. Los signos primarios de CVB son una masa que ocupe la vesícula o su lecho, una lesión hipo o isoecogénica con respecto al hígado o irregularidad en el contorno principalmente secundario a la infiltración del tumor en el parénquima (28). Presenta una baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del CVB incluso avanzado (S:85% (27) al no poder diferenciarla de una colecistitis crónica y presentar limitaciones en la identificación de linfonodos patológicos o de diseminación peritoneal (29).

2. Tomografía Computada (TC): Presenta una mayor sensibilidad y especificidad, aunque ambas técnicas son limitadas en el diagnóstico

de lesiones de pequeño tamaño (30). Se determinan como lesiones sospechosas de CVB, las que muestran pólipos de más de 10mm, vesícula en porcelana, engrosamiento difuso de la pared vesicular o lesiones con efecto de masa o de sustitución (31)

RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM) EN CVB

Resonancia Nuclear Magnética (RNM): Ha sido utilizada en el diagnóstico de múltiples enfermedades de la vesícula biliar y de las vías biliares. Sin embargo, la introducción de técnicas dinámicas de administración de contrasta paramagnético ha mejorado considerablemente las secuencias de colangiopancreatografía por RNM (CRNM). El CVB aparece en la RNM como una masa hipo o isointensa o como un engrosamiento en T1 en relación con el hígado y usualmente hipertensa y pobremente definida en secuencias T2 (32).

En pacientes con ictericia, el estudio debe ser completado con una Colangiografía para evaluar la extensión tumoral hepática y de la vía biliar. Esta de preferencia debe ser realizada por métodos no invasivos como la CRNM antes de la Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (CPRE) o la Colangiografía Percutánea Transhepática (CPT). El alivio de la ictericia y el consiguiente prurito, constituyen un objetivo clave del tratamiento paliativo, lo que se logra, en la mayoría de los casos posicionado una prótesis biliar a través de una CPRE (33).

MARCADORES TUMORALES

Recientemente, estudios muestran que la expresión de CD34, CA15-3 y MIB-1 podrían ayudar a determinar factores pronósticos de la enfermedad (34). En el caso del CA 19-9, este marcador resulta un marcador de peor sobrevida, aunque no es específico en el diagnóstico ya que se eleva en otras patologías neoplásicas (35). Otro marcador es la sobreexpresión del gen p53, se encuentra aumentado en CVB y en displasias de alto grado en comparación con lesiones benignas (36). Otros marcadores como ADAM-17, EGFR, TGF- α también podrían tener un rol en el pronóstico (37).

ETAPIFICACIÓN

La etapificación actual del CVB se rige principalmente según el sistema TNM (tumour-node-metastasis) (Tabla1) (AJCC 2010).

El CVB presenta una distribución metastásica por vía linfática, vascular, neural, intraperitoneal, intraductal y por contigüidad (38). Dentro de la vía linfática, esta sigue 3 rutas:

- 1)** Mitad derecha del ligamento hepatoduodenal hasta los nodos del conducto cístico, pericoledociano y de la arteria hepática propia a los retropancreatoduodenales o retroportales hasta finalmente los paraaórticos.
- 2)** Por la izquierda alcanza los nodos retropancreaticoduodenales o retroportales siguiendo hacia medial por el ligamento hepatoduodenal.
- 3)** Al hilio hepático desde donde se disemina a lo largo de la cápsula de Glisson (39). Los principales nodos centinelas son el cístico, pericolecto-

TABLA 1. ETAPlIFICACIÓN DEL CVB

Tumor primario (T)			
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado		
T0	Sin evidencia de tumor primario		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumor invade la lámina propia o la capa muscular		
T1a	Tumor invade la lámina propia		
T1b	Tumor invade la capa muscular		
T2	Tumor invade el tejido conectivo perimuscular sin extensión más allá de la serosa o dentro del hígado.		
T3	Tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o directamente invade el hígado y/u otro órgano adyacente o estructura como el estómago, duodeno, colon, páncreas, omento o conductos biliares extrahepáticos.		
T4	Tumor invade la vena porta o la arteria hepática o invade dos o más órganos extrahepáticos o estructuras		
Linfonodos regionales (N)			
Nx	Linfonodos regionales no pueden ser evaluados		
N0	Sin metástasis en linfonodos regionales		
N1	Metástasis en linfonodo regional		
N2	Metástasis en linfonodos periaórticos, pericavos, de arteria mesentérica superior y/o del tronco celiaco		
Metástasis a distancia (M)			
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Con metástasis a distancia		
Etapificación			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0-N1	M0
IVB	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual (ed 7).

diano, retroportal y el hiliar (40). En cuanto a etapificación de pacientes con ictericia, la colangiografía.

El estudio de la diseminación a distancia se realiza inicialmente me-

dante los métodos de imágenes utilizados para el diagnóstico del CVB. Otros métodos como el 18F-fluorodeoxyglucosa positron emission tomography (PET) no se utilizan de rutina en la evaluación de diseminación a distancia, sin embargo existe evidencia que podría ser útil en la detección de metástasis distantes en pacientes con enfermedad potencialmente resecable (41).

TRATAMIENTO

Para planificar el tratamiento, se debe considerar, antes de la etapificación que, desde el punto de vista clínico existen pacientes con cáncer inaparente, es decir aquellos que se presentan como colelitiasis, sin sospecha de enfermedad tumoral maligna, en quienes la biopsia postoperatoria revela la presencia del tumor. En muchos de estos casos la colecistectomía, como veremos posteriormente puede ser curativa. Otro grupo se presenta como localmente avanzado, con compromiso del lecho hepático y la eventual presencia de adenopatías regionales, sospechosas. En estos pacientes es importante el descartar la presencia intraoperatoria de metástasis para continuar con la cirugía radical. Finalmente existe el grupo de pacientes con enfermedad metastásica, cuyo enfoque terapéutico debe orientarse a la confirmación histológica del tumor y de las lesiones metastásicas, para planificar terapias paliativas.

El enfrentamiento terapéutico está determinado, como hemos señalado previamente, por la etapa del CVB.

El Tis (carcinoma *in Situ*) y el T1a (Tumor invade la lámina propia), se encuentran tratados una vez realizada la colecistectomía. El T1b (Tumor invade la capa muscular) y T2 (Tumor invade el tejido conectivo perimuscular sin extensión más allá de la serosa o en el hígado), requieren una resección en cuña o una colecistectomía extendida para aumentar la sobrevida. Esto significa la resección de a lo menos 2 cm de hígado desde el lecho vesicular además de una linfadenectomía regional. Existe evidencia reciente que en los casos de pacientes con CVB etapa I (T1a y T1b), se verían beneficiados en términos de sobrevida al asociar una linfadenectomía portal (42). En el caso de tumores avanzados como T2/T3 (tumor que perfora la serosa (peritoneo visceral) y/o invade directamente el hígado y/u otro órgano adyacente o estructura como el estómago, duodeno, colon, páncreas, omento o vía biliar extrahepática) con ganglios positivos (N1), se requiere colecistectomía radical que incluye una resección hepática subsegmentaria de los segmentos IVB y V más linfadenectomía regional del ligamento hepatoduodenal, de la arteria hepática común y de los linfonodos retropancreáticos. En el caso de diseminación local del *infundibulum*, cuello vesicular o de estructuras del triángulo de Calot, algunos autores preconizan una trisegmentectomía hepática, con resección del conducto biliar (44, 45).

En el caso de tumores T4, la cirugía más utilizada es con carácter paliativo. En ella se realiza una resección en block con remoción de todos los órganos incluidos. Algunos autores han mostrado aumento en la sobrevida a 5 años al realizar resecciones extensas que incluyen hepatectomías asociadas a pancreatoduodenectomía (44, 45).

La terapia neoadyuvante en CVB se encuentra aún en discusión. La radioterapia (RT) muestra sólo un beneficio en la sobrevida en casos de márgenes positivos microscópicos o en enfermedad residual después de la resección (39).

La quimioterapia (QT) muestra escaso impacto en la sobrevida al combinar 5-Fluorouracilo (5-FU) con RT en comparación con pacientes que sólo recibieron cirugía (39). Terapias probadas en otros tumores (páncreas) con 5-FU y leukovorina, 3-AP, capecitabina, oxa-

liplatino y bevacizumab han sido extrapoladas a pacientes con CVB sin mostrar impacto relevante en la sobrevida (30). Algunos estudios con Mytomicina C y 5-FU en casos de recurrencia en nodos paraaórticos presentarían un aumento en la sobrevida global a 5 años (46). Según las recomendaciones del NCCN, no existe un estudio aleatorio en fase III que indique el uso de un régimen de QT adyuvante en pacientes ya operados, sin embargo sugiere el uso de fluoropirimidinas (excepto en tumores T1b N0) o el uso de fluoropirimidinas o gemcitabina (NCCN).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roa I, Araya JC, Wistuba I, Villaseca M, de Aretxabala X, Burgos L. Gallbladder cancer in the IX Region of Chile. Impact of the anatomopathological study of 474 cases. *Rev Med Chil.* 1994; 122: 1248-1256.
2. De Aretxabala X. Cáncer de vesícula biliar. *Revista Hospital Clínico de la Universidad de Chile.* 2005; 16: 5-13.
3. Eslick GD. Epidemiology of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39(2): 307-30.
4. Chan CP, Chang HC, Chen YL, Yang LH, Chen ST, Kuo SJ, et al. A 10-year experience of unsuspected gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg.* 2003; 88: 175-179.
5. MINSAL. Primer Informe de registros poblacionales de cáncer en Chile. Quinquenio 2003-2007. Unidad de Vigilancia de enfermedades no transmisibles y estudios, Departamento de epidemiología, división planificación sanitaria, subsecretaría de Salud Pública. MINSAL 2012. Disponible Online: <http://epi.minsal.cl/epi/0notransmisibles/cancer/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13.04.2012.pdf>
6. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006; 118: 1591-602.
7. Andia M, Ferreccio C, Gederlini A. Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile. *Rev Med Chil.* 2006; 134: 565-574
8. Andia ME, Hsing AW, Andreotti G, Ferreccio C. Geographic variation of gallbladder cancer mortality and risk factors in Chile: a population-based ecologic study. *Int J Cancer.* 2008; 123: 1411-1416.
9. Diehl AK. Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. *J Natl Cancer Inst.* 1980; 65: 1209-1214.
10. De Aretxabala Xd. Cáncer de vesícula biliar. Consideraciones luego del consenso. *Rev Chil Cir.* 2007; 59: 472-474
11. Komatsuda T, Ishida H, Konno K, et al. Gallbladder carcinoma: color Doppler sonography. *Abd imaging.* 2000; 25: 194-197.
12. Aldouri AQ, Malik HZ, Waytt J, et al. The risk of gallbladder cancer from polyps in a large multiethnic series. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35: 48-51
13. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *The Lancet oncol.* 2003; 4: 167-176.
14. Prasad TL, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Mirizzi syndrome and gallbladder cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006; 13: 323-326.
15. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2007; 96: 1457-1461.
16. Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 827-32
17. Nervi F, Duarte I, Gomez G, et al. Frequency of gallbladder cancer in Chile, a high-risk area. *Int J Cancer.* 1988; 41: 657-660.
18. O'Brien K CV, Jemal A, et al. Cancer statistics for Hispanics. *Cancer J Clin.* 2003; 53: 208-226.
19. Caygill CP, Hill MJ, Braddick M, Sharp JC. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet.* 1994; 343: 83-84.
20. Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer.* 1995; 76: 1747-1756.
21. Laval E, Ferreccio C. Typhoid fever: rise, peak and fall of an infectious disease in Chile. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 435-440.
22. Shukla VK, Singh H, Pandey M, Upadhyay SK, Nath G. Carcinoma of the gallbladder is it a sequel of typhoid? *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 900-903.
23. Kumar S. Infection as a risk factor for gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006; 93: 633-639.
24. Wistuba II, Ashfaq R, Maitra A, Alvarez H, Riquelme E, Gazdar AF. Fragile histidine triad gene abnormalities in the pathogenesis of gallbladder carcinoma. *Am J Pathol.* 2002; 160: 2073-2079.
25. Muratore A, Polastri R, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: current options. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26: 438-443.
26. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer.* 1998; 83: 2618-2628.
27. Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Ben-Porat L, Blumgart LH, Fong Y. Jaundice Predicts Advanced Disease and Early Mortality in Patients with Gallbladder Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11: 310-315.
28. Yum HY, Fink AH. Sonographic findings in primary carcinoma of the gallbladder. *Radiology* 1980; 134: 693-696.
29. Pandey M, Sood BP, Shukla RC, Arya NC, Singh S, Shukla VK. Carcinoma of the Gallbladder: Role of Sonography in Diagnosis and Staging. *J Clin Ultrasound.* 2000; 28: 227-232.
30. 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; 10:186-192.

31. Box JC, Edge SB. Laparoscopic Cholecystectomy and Unsuspected Gallbladder Carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1999; 16: 327-331.

32. Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Medina-Benítez A, Moral JV, Ramos-Font C, Ramia-Angel JM, et al. Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006; 93: 650-664.

33. Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7: 350-391

34. Artico M, Bronzetti E, Alicino V, Ionta B, Bosco S, Grande C, et al. Human Gallbladder Carcinoma: Role of Neurotrophins, MIB-1, CD34 and CA15-3. *Eur J Histochem.* 2010; 54: 1-10.

35. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The Utility of CA 19-9 in the Diagnoses of Cholangiocarcinoma in Patients without Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 204-207.

36. Fujii K, Yokozaki H, Yasui W, Kuniyasu H, Hirata M, Kajiyama G, et al. High Frequency of p53 Gene Mutation in Adenocarcinomas of the Gallbladder. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5: 461-466.

37. Wu K, Liao M, Liu B, Deng Z, Adam I. Over-Expression in Gallbladder Carcinoma Correlates with Poor Prognosis of Patients. *Med Oncol.* 2011; 28: 475-80

38. Misra MC, Guleria S. Management of Cancer Gallbladder Found as a Surprise on a Resected Gallbladder Specimen. *J Surg Oncol.* 2006; 93: 690-698.

39. Mekeel KL, Hemming AW. Surgical Management of Gallbladder Carcinoma: A Review. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 1188-1193.

40. Endo I, Shimada H, Tanabe M, Fujii Y, Takeda K, Morioka D, et al. Prognostic Significance of the Number of Positive Lymph Nodes in Gallbladder Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2006; 10: 999-1007.

41. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206:57-65.

42. Hari DM., Howard JH., Leung AM., Chui CG., Sim MS., Bilchik AJ. A 21-year analysis of stage I gallbladder carcinoma: is cholecystectomy alone adequate?. *HPB (Oxford).* 2013; 15: 40-48.

43. Smithson L, Keto C, Ferguson L, Silapaswan S, Jacobs MJ, Kolachalam R, et al. Improved Outcomes in Gallbladder Cancer with early diagnosis and negative nodal status. *J Can Ther.* 2012; 3 :137-145.

44. Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, et al. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14:358-365.

45. Marsh RdeW, Alonzo M, Bajaj S, Baker M, Elton E, Farrell TA, et al. Comprehensive review of the diagnosis and treatment of biliary tract cancer 2012. Part II: multidisciplinary management. *J Surg Oncol.* 2012; 106(3):339-45

46. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is Postoperative adjuvant Chemotherapy Useful for Gallbladder Carcinoma? A Phase III Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial in Patients with Resected Pancreatico-biliary Carcinoma. *Cancer.* 2002; 95:1685-1695.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.