

Cáncer de la Vesícula Biliar

Xabier de Aretxabala, Fernando Maluenda

Resumen

El cáncer de la vesícula biliar constituye en Chile la principal causa de muerte oncológica en la mujer. De los factores asociados, la presencia de cálculos es el más importante, observado en más del 90% de los pacientes.

La mayoría de los pacientes son detectados luego del examen de la pieza de colecistectomía. El diagnóstico mediante imágenes es factible solo en tumores avanzados.

En cuanto a la evaluación de los pacientes, el nivel de infiltración del tumor en la pared vesicular, es el método más certero para predecir el pronóstico de los pacientes.

La cirugía es el único método terapéutico curativo cuando se efectúa en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, principalmente aquellos con invasión de la túnica mucosa o muscular. En tumores avanzados solo es factible la paliación.

Posiblemente la colecistectomía en pacientes con enfermedad litiasica es la principal forma de prevenir la enfermedad.

Summary

Gallbladder cancer is the first cause of death by malignancies among women in Chile. Of the associated factors, stones is the most common, observed in more than 90% of patients with Gallbladder Cancer.

Majority of patients with early lesions are detected after the pathological exam of cholecystectomy specimen while detection by images such as ultrasonogram or computerized tomography is mainly performed in advanced tumor with low chance of survival.

Departamento de Cirugía
HCUCH

Level of tumor infiltration in the gallbladder wall is the best method to classify patients allowing to know the prognosis from the cholecystectomy specimen.

Surgery is the only curative treatment, mainly when it is performed in patients with small lesions such as mucosal or muscular tumors. In advanced tumors, only palliation is possible.

Probably, cholecystectomy in patients with gallstones disease is the best way of preventing the disease.

Introducción

El Cáncer de la vesícula se caracteriza por ser un tumor de mal pronóstico y diagnóstico tardío^(1,2,3). En Chile este tumor se observa con gran frecuencia siendo la principal causa de mortalidad por causa oncológica en la mujer⁽⁴⁾. En Chile, el problema ha sido reconocido desde hace años, Garretton Silva en 1931, describió una serie de 350 pacientes portadores de una colecistitis aguda de los cuales cuatro presentaban degeneración maligna, demostrando de este modo que esta enfermedad siempre ha presentado una incidencia importante⁽⁵⁾.

La colelitiasis representa el factor asociado de más importancia, esta asociación se presenta en prácticamente todos los casos mientras que dicha asociación es cercana al 70% en países como Japón^(2,6,7,8).

La asociación entre litiasis y cáncer vesicular sería explicada por el efecto de cuerpo extraño que el cálculo tendría sobre la mucosa vesicular promoviendo cambios regenerativos sobre los cuales podría actuar el factor cancerígeno. Otro factor ampliamente relacionado al desarrollo tumoral, es el ser portador del bacilo tífico. En la India, se reporta la presencia del báculo tífico en el 16% de los pacientes portadores de un cáncer de la vesícula biliar comparado a un 2.5% en pacientes portadores de colelitiasis⁽⁹⁾. En un estudio realizado en 3 hospitales de la novena región de Chile se encontraron cultivos positivos bacterianos en el 22.5% de mujeres y en el 28.5% de

hombres sometidos a colecistectomía⁽¹⁰⁾. La E Coli fue la bacteria mas frecuentemente encontrada (51%), siendo posteriormente el streptococo (24%) y el enterobacter sp con un 9%. En este estudio, salmonella fue aislada en solo 4 casos lo que corresponde al 0.7% del total de pacientes.

La presencia de anormalidades anatómicas en la unión pancreato biliar representa otra entidad tradicionalmente relacionada al desarrollo de neoplasias no solo de la vesícula biliar sino que de todo el árbol biliar⁽¹¹⁾. La patogenia mas aceptada para esta asociación sería debido a la existencia de reflujo pancreático en el árbol biliar y la vesícula. Esto llevaría a la estimulación e irritación de la mucosa con el posterior desarrollo de metaplasia intestinal como primera etapa en el proceso de carcinogénesis.

La existencia de una vesícula en porcelana ha sido largamente asociada a un cáncer de la vesícula biliar. Esta relación fue primeramente descrita en 1951⁽¹²⁾. La calcificación de la pared de la vesícula podría ocurrir en dos formas: Calcificación difusa de la pared de la vesícula remplazando a la túnica muscular en toda su extensión acompañado de pérdida del epitelio e infiltración fibrosa. La segunda modalidad corresponde a la infiltración focal de la mucosa. En un estudio reciente se analizó esta relación en 150 pacientes portadores de un cáncer de la vesícula biliar encontrándose que la frecuencia de cáncer de la vesícula biliar en una serie de pacientes con calcificación de la vesícula era de 5%. Por otra parte en aquellos con depósitos focales en la pared la existencia concomitante de un cáncer de vesícula es de 7%. (2/27). De este modo, los pacientes con calcificación vesicular tendrían un riesgo 14 veces superior de desarrollar una cáncer de la vesicular⁽¹³⁾. Posiblemente, la anterior asociación está basada en

que los pacientes con calcificación en la pared vesicular constituyen un grupo de pacientes con litiasis de larga data.

La presencia de un pólipo vesicular representa un diagnóstico común pudiendo corresponder a un pólipo de colesterol, un adenoma o una lesión neoplásica. En términos generales los pólipos de colesterol podrían ser caracterizados por su tamaño, aspecto ecotomográfico y número. Solo la presencia de múltiples lesiones podría dar cierto grado de seguridad como para realizar la observación de los pacientes, siendo indicada la resección en los demás casos⁽¹⁴⁾. El tamaño del pólipo podría también considerarse como un factor importante en la evaluación de un paciente. Existe consenso de que un pólipo de un tamaño mayor de 10 mm tiene indicación quirúrgica dada su mayor posibilidad de que represente una neoplasia^(15,16).

Diagnóstico

El diagnóstico de lesiones tempranas de este tipo de tumor sería la clave para obtener largas sobrevividas. Desafortunadamente los métodos de imágenes tradicionalmente empleados, son capaces sólo de detectar lesiones que en su mayoría representan estados avanzados de la enfermedad. Contribuyen a esta baja sensibilidad, la presencia de litiasis vesicular y de alteraciones inflamatorias crónicas hechos que dificultan considerablemente la observación metódica de la pared vesicular. Por otra parte, de nuestra serie de pacientes portadores de tumores potencialmente reseables, un 54% poseían lesiones planas e inaparentes, que incluso no fueron reconocidas por el patólogo durante el examen de la pieza macroscópica. Estos hechos explican la dificultad que representa el diagnóstico de lesiones tempranas en Cáncer Vesicular⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

El empleo de marcadores tumorales podría, en teoría, representar otra alternativa de diag-

nostico precoz en estos tumores⁽²⁰⁾. Sin embargo, los resultados de estudios muestran la necesidad de poseer determinada masa tumoral para obtener resultados positivos. Este hecho significa que su utilidad actual sería preferentemente en el diagnóstico de malignidad de lesiones ya detectadas por algún método de imágenes .

Etapificación

De los sistemas de clasificación actualmente en uso, la propuesta por Nevin fue posiblemente la más utilizada durante largo tiempo. Sin embargo creemos que esta clasificación posee algunos inconvenientes que la hacen poco práctica⁽²¹⁾.

La clasificación propuesta por la AJCC ha llegado a constituirse en la clasificación estándar y más comúnmente empleada. Se basa fundamentalmente en el nivel de invasión del tumor en la pared de la vesícula, considerando a los ganglios linfáticos como un elemento secundario.(Tabla 1)

Factores Pronósticos

La identificación de factores pronósticos en el cáncer de la vesícula biliar es de importancia ya que permite distinguir de entre un mismo grupo, aquellos pacientes que poseen un peor pronóstico^(18,22). Este hecho es especialmente importante en aquellos pacientes con un tumor potencialmente reseable. En un estudio reciente realizado por nuestro grupo destacaron como factores independientes relacionados a un mal pronóstico, un pobre grado de diferenciación, y un tipo macroscópico plano (Observaciones no publicadas). De igual modo la edad del paciente sería importante, así el grupo de pacientes con una edad menor a 40 años portadores de un cáncer de la vesícula se asociaría a un peor pronóstico comparado al grupo de pacientes de mayor edad^(23,24).

Tabla 1

TNM

Tumor primario (T)

- TX: Tumor primario no puede evaluarse
- T0: Sin evidencia de tumor primario
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Tumor invade la lámina propia o muscular
 - T1a: Tumor invade lámina propia
 - T1b: Tumor invade la túnica muscular
- T2: Tumor invade el tejido conectivo perimuscular
- T3: Tumor perfora la serosa y/o directamente invade el hígado y/o otro órgano adyacente, tal como el estómago, duodeno, colon, páncreas, epiploon o vía biliar extrahepática.
- T4: Tumor invade la vena porta principal o la arteria hepática o múltiples órganos y/o estructuras extrahepáticas.

Ganglios Extrahepáticos (N)

- NX: Los ganglios regionales no pueden evaluarse
- N0: No hay ganglios regionales
- N1: Metástasis a ganglios regionales

Metástasis a distancia (M)

- MX: No pueden evaluarse metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia

AJCC Etapificación

Etapa 0

- Tis, N0, M0

Etapa I A

- T1, N0, M0

Etapa I B

- T2, N0, M0

Etapa II A

- T3, N0, M0

Etapa II B

- T1, N1, M0
- T2, N1, M0
- T3, N1, M0

Etapa III

- T4, cualquier N, M0

Etapa IV

- Cualquier T, Cualquier N, M1

Vías de diseminación

La diseminación linfática y hemática constituyen las dos principales formas de diseminación de este tipo de tumores^(25,26).

El grado de infiltración linfática es directamente proporcional al nivel de infiltración en la pared de la vesícula. El primer ganglio comprometido es el ganglio cístico desde donde la diseminación tumoral compromete las estructuras linfáticas ubicadas alrededor del pedículo hepático. Seguidamente, el compromiso ganglionar compromete aquellos ganglios ubicados en el área retropancreática como también los localizados alrededor de la arteria hepática. Posterior a alcanzar este nivel de invasión las siguientes estructuras comprometidas son los ganglios ubicados a nivel para aórtico.

La invasión hemática por parte del tumor ocurre mediante dos vías. La existencia de venas que comunican directamente la vesícula y el parénquima hepático posibilita la infiltración directa del área del lecho vesicular mientras que la invasión portal por parte del tumor, determina la invasión difusa del parénquima hepático.

Otras vías de diseminación de este tumor son la transcelómica, por contigüidad y la endoluminal. La vía endoluminal es responsable de la diseminación en pacientes con formas precoces del tumor.

Tratamiento

La única posibilidad terapéutica en Cáncer de la Vesícula biliar se ha obtenido mediante la resección completa del tumor antes de la existencia de diseminación. Con el objeto de analizar las diferentes estrategias, es conveniente evaluar los diferentes tipos de tratamientos basados en el grado de desarrollo tumoral para lo cual consideramos al nivel de invasión de la pared como método de etapificación.

Tumores in situ o con invasión mucosa:

Este tipo de tumores se caracterizan por poseer una lesión limitada al epitelio vesicular o a la mucosa. De este modo la posibilidad de diseminación de este grupo de tumores es prácticamente nula a pesar de la existencia de reportes aislados de pacientes con diseminación a distancia. Posiblemente la invasión de los senos de Rokitsansky Aschoff puede permitir la rápida invasión de estructuras profundas en la pared de la vesícula. En general, la supervivencia a 5 años es superior al 90% por lo que consideramos que la colecistectomía simple representa la alternativa terapéutica de elección^(1,3).

Tumores con invasión de la túnica muscular:

Este grupo de pacientes posee aún un muy buen pronóstico independiente del tratamiento que se efectúe. La supervivencia global de estos pacientes es de alrededor del 80% a 5 años⁽²⁷⁾. La conducta a adoptar en estos pacientes es variable existiendo grupos que recomiendan la ejecución de cirugía radical, mientras otros piensan que la simple colecistectomía es suficiente como tratamiento^(8,17,28).

Tumores con invasión de la subserosa

Este es posiblemente el grupo de pacientes en los que la ejecución de algún tipo de cirugía adicional a la colecistectomía tendría el mejor rendimiento. La supervivencia de los pacientes tratados con simple colecistectomía en este grupo de pacientes fluctúa entre un 30 a 40% a los 5 años de seguimiento^(7,17). Esta baja supervivencia, hace necesario la adopción de algún tipo de terapia adicional a la simple colecistectomía con la intención de alterar la historia natural de la enfermedad.

Tanto del análisis de la bibliografía existente como de nuestros propios resultados es factible conocer que la mayoría de los reportes

muestran un efecto beneficioso de la realización de cirugía radical en este grupo de pacientes^(17,28). La cirugía tradicionalmente efectuada, consiste en la linfadenectomía del pedículo hepático asociado a la resección de los segmentos hepáticos IV b y V. Previo a la ejecución de la resección es necesario la etapificación de la enfermedad con el objetivo de descartar compromiso tumoral más allá del área a reseccionar. Con esta finalidad efectuamos estudio de ganglios para aórticos y retropancreáticos los que de estar comprometidos dejan al paciente fuera de toda posibilidad terapéutica. De igual modo la infiltración directa de estructuras del pedículo hepático tales como la vía biliar o la vena porta son signos de irreseccionabilidad.

Tumores con invasión serosa

En términos generales, este grupo de pacientes posee un mal pronóstico independiente del tratamiento a efectuar^(17,18). Aún cuando la cirugía no ha mostrado evidencias objetivas de mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes, pensamos que frente al paciente en particular es necesario brindarle la posibilidad de la resección. Supervivencia en este grupo es solo observada en casos aislados de pacientes sometidos a amplias resecciones, necesitando de estudios prospectivos que contribuyan a conocer el rol de la cirugía en esta particular categoría de pacientes.

Técnica Quirúrgica

Mediante una laparotomía sub costal derecha o bilateral se aborda la cavidad abdominal. La primera etapa de la intervención es la disección de los ganglios para aórticos. Mediante una amplia maniobra de Kocher se disecan los ganglios para aórticos enviándose a estudio biopsico. En caso de que estos sean informados como positivos, la interven-

ción es concluida. Posteriormente se extirpa en block la totalidad del peritoneo parietal pre renal debido a que este es un lugar potencialmente comprometido. Seguidamente, se disecciona el pedículo hepático, diseccionando en block la totalidad de los ganglios existentes a ese nivel. El límite inferior de la disección son los ganglios localizados en la región retropancreática con especial importancia aquellos ubicados en el ángulo coledoco duodenal. El límite proximal de la disección corresponde a la placa hiliar. Como complemento a la disección del pedículo hepático efectuamos también la disección de la arteria hepática común hasta las cercanías del tronco celiaco. La resección de la vía biliar, constituye un procedimiento en ocasiones asociado a la cirugía radical. Su indicación se basa en la posibilidad de reseccionar focos de infiltración a ese nivel. Su rol es sin embargo discutido debido a la presencia de extensas redes linfáticas y perineurales alrededor de los restantes elementos de pedículo. Solo la realización de un estudio prospectivo randomizado podría resolver esta interrogante.

Posterior a la disección ganglionar, realizamos la resección de los segmentos V y porción anterior del IV. El tejido hepático es demarcado y luego de realizar el clampeo del pedículo hepático procedemos a la transección del parénquima. Normalmente realizamos clampeos de 15 minutos de duración con 5 minutos de descanso entre ellos. Conocido el posible efecto deletéreo de las transfusiones sanguíneas, evitamos su empleo para lo que intentamos realizar la transección lo más exangüe posible. La transección del parénquima es efectuada teniendo la precaución de evitar dañar la rama anterior de la triada portal a nivel de la bifurcación entre aquella que va hacia el segmento V y VIII la cual forma el límite inferior de la transección. Con este fin proce-

demus a la apertura de la vía biliar y a canalizarla con la intención de mantener un constante control de ella y evitar de este modo su daño. En promedio el peso del tejido reseccionado es de 100 grs. Luego de la resección hepática, controlamos la hemostasia y la posible existencia de filtraciones biliares para lo que inyectamos solución fisiológica a través de la coledocostomía previamente efectuada. El área reseccionada es ampliamente drenada con la finalidad de controlar la posible existencia de filtraciones biliares.

El curso post operatorio de estos pacientes solo se ve alterado por la existencia de alzas en los niveles de transaminasas y disminución del tiempo de protrombina eventos ambos reversibles durante los subsecuentes días del post operatorio.

Terapia Complementaria:

Tanto la quimio como la radioterapia han sido extensamente empleados en el manejo de pacientes portadores de un cáncer de la vesícula biliar. Desafortunadamente, la mayoría de las series existentes incluyen pequeños números de pacientes no bien estratificados lo que hace muy difícil la obtención de conclusiones^(29,30,31).

El uso de radioterapia complementaria se basa fundamentalmente en la alta probabilidad de tener tumor residual microscópico o macroscópico posterior a la resección del tumor. De igual modo, el análisis de los patrones de recurrencia en paciente portadores de un cáncer de la vesícula biliar demuestra que en la mayoría de los pacientes esta es de tipo locoregional. Lamentablemente, la baja frecuencia de la enfermedad en otras áreas del mundo, hace difícil la realización de series prospectivas con el fin de conocer el verdadero valor de esta forma de tratamiento.

El empleo de radioterapia asociada a 5 FU como sensibilizador previo a la ejecución de

cirugía radical representa una interesante alternativa, con el objeto de esterilizar áreas que luego serán disecadas. Desafortunadamente su empleo no se ha asociado a una mejor supervivencia⁽³¹⁾.

La quimioterapia ha sido preferentemente empleada como paliación en estos pacientes. La mayoría de las series emplean al 5 FU como droga principal con respuestas de aproximadamente 10 a 20% pero sin observar cambios significativos en la curva de supervivencia. De igual manera, la combinación de drogas asociadas al 5 FU no ha mejorado el pronóstico comparado al 5 FU solo. El empleo de quimioterapia como adjuvante ha sido aun más controversial, y no existen pruebas sólidas que apoyen su empleo⁽³²⁾.

El empleo de la gemcitabina ha renovado el interés por el uso de quimioterapia en estos pacientes⁽³³⁾. Su empleo en cáncer de páncreas, ha mostrado actividad como agente único en pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada. De igual manera, esta droga ha sido también empleada en el tratamiento del colangiocarcinoma. En una serie de 24 pacientes, 4 presentaron remisiones parciales y 8 tuvieron enfermedad estable. Otra serie reportada por Mezger⁽³⁴⁾ quien trató 13 pacientes portadores de un cáncer de vesícula y colangiocarcinoma quienes recibieron una dosis de 1000 mg/m² semanal durante siete semanas seguido por una semana de descanso seguido luego por cursos de 4 semanas y descanso en la semana cuarta. Al final de este estudio 7 pacientes fallecieron (supervivencia media de 6 meses) mientras que 6 estaban aun vivos con una supervivencia promedio de 16 meses. Castro⁽³⁵⁾ presentó la primera evidencia del efecto de esta droga en una paciente portadora de un cáncer de la vesícula avanzado. En nuestro medio Gallardo reportó, su empleo en 25 pacientes con enfer-

medad metastásica medible de los cuales un 16% sobrevivió más de un año de seguimiento⁽³⁶⁾.

Proyecciones Futuras

La importancia que este tumor posee en una gran parte de los países sudamericanos, determina la necesidad de adoptar políticas tendientes a disminuir la mortalidad por esta clase de tumor. De los factores relacionados al desarrollo tumoral la presencia de coledocitis es sin duda aquel que más significación posee en la detección de lesiones tumorales. La realización de colecistectomía en pacientes portadores de coledocitis representa la manera más simple de prevenir la enfermedad. Por otra parte, la mayoría de la población portadora de cáncer de la vesícula biliar ha sido sintomática durante un largo periodo lo que apoya aun más la indicación de colecistectomía en una etapa precoz⁽³⁷⁾.

Desafortunadamente, la población portadora de coledocitis representa prácticamente el 50% de la población femenina en Chile lo que hace poco factible efectuar colecistectomía a todos los pacientes en la manera analizada. De este modo se hace necesario, la selección de pacientes que posean un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad o que presenten formas tempranas de ella.

De acuerdo a un estudio reciente, el periodo de tiempo requerido para que la enfermedad progrese desde displasia hasta un cáncer avanzado sería de aproximadamente 15 años⁽³⁸⁾. Sería justamente la detección de pacientes en este periodo nuestro objetivo, debido a que la simple colecistectomía sería terapéutica.

El futuro del manejo de esta patología posiblemente se basará en la caracterización genética de la población portadora de un cáncer vesicular. De esta manera, se podrá

tanto conocer el genotipo de estos pacientes y como modularlos genéticamente. Posiblemente sea esta la forma futura de enfrentar esta patología y así revertir el panorama actual.

Referencias

1. Aretxabala X, Roa I, Burgos L. Cáncer de la vesícula biliar. Algunas consideraciones. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 732-39.
2. Roa I, Araya J C, Villaseca M A, de Aretxabala X, Burgos L. Cáncer de vesícula biliar en la IX región impacto del estudio anatomopatológico en 474 casos. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 1248-56.
3. Kapoor VK, de Aretxabala X. Gallbladder Cancer. *The Cancer Journal*. 1997; 10: 73-4
4. Serra I. ¿Ha disminuido la mortalidad por cáncer de vesícula en Chile?. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1079-84.
5. Prado Tagle O, Avendaño O, Ugarte J M, Sanz R. Tumores malignos primitivos de la vesícula biliar. *Rev Med Chile* 1942; 833-38
6. Aretxabala X, Rossi R, Oberfield RA, Healey GA. Gallbladder Cancer en Hepato biliary and Pancreatic disease The team approach to management de Pitt H A, Carr-Locke D, Ferruci J T. Little Brown and Company 1995.
7. Nakamura S, Sakaguchi S, Suzuki S, Muro H. Aggressive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Surgery* 1989; 106: 467-73
8. Matsumoto Y, Fujii H, Aoyama H, et al. Surgical treatment of primary carcinoma of the gallbladder based on histologic analysis of 48 surgical specimens. *Am J Surg* 1992; 163: 239-45.
9. Dutta U, Garg PK, Kumar R, Tandon RK Typhoid carriers among patients are at increase risk for carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 784-87.
10. Roa I, Ibacache G, Carballo J, et al. Estudio Bacteriológico de la bilis vesicular en un area de alt riesgo de cáncer vesicular. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1049-55.
11. Tanaka K, Nishimura K, Yamada K, et al. Cancer of the gallbladder associated with anomalous junction of the pancreatobiliary duct system without bile duct dilatation *Br J Surg* 1993; 80: 622-24.
12. Kazmierski RH, Primary adenocarcinoma of gallbladder with intramural calcification. *Am J Surg* 1951; 82: 248-50
13. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: A relationship revisited. *Surgery* 2001; 129: 699-703
14. Shinkai H, Kimura W, Muto T. Surgical indications for small polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 1998; 175: 114-17
15. Choi W-B, Lee S-K, Kim M-W, Seo D-W, Kim D-I et al. A new strategy to predict the neoplastic polyps of the gallbladder based on a scoring system using EUS. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 372-79
16. Sugiyama M, Atomi Y, Yamato. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gallbladder lesions: Análisis in surgical and follow up series. *GUT* 2000; 46: 250-54.
17. Aretxabala X, Roa Y, Burgos L, Araya JC, Villaseca MA, Silva J. Curative resection in potentially resectable tumours of the gallbladder *Eur J Surg* 1997; 163: 419-26.
18. Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Fonseca L, Wistuba I, Flores P. Gallbladder Cáncer in Chile. A report on 54 potentially resectable tumors. *Cancer* 1992; 69: 60-5
19. Aretxabala X, Roa I, Burgos L Araya J C, Wistuba I, Villaseca M, Fonseca L, Flores P, Sotomayor F. Cáncer de la vesícula biliar inaparente. *Rev Med Chile* 1991; 119: 881-86
20. Aretxabala X, Riedeman P, Roa I, et al. Ca 19-9 y antígeno carcino-embriónico en cáncer de la vesícula biliar. *Rev Med Chile* 1996; 124: 11-20.
21. Nevin JE, Morgan T J, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder, Staging treatment and prognosis. *Cancer* 1976; 37: 141-48
22. Pradeep R, Kaushik S, Sikora SS, Bhattacharya B N, Pandey CM, Kapoor V. Predictors of survival in patients with gallbladder cancer. *Cancer* 1995; 76: 1145-49.
23. Aretxabala X, Roa I, Araya J C, Burgos L, Flores P, Wistuba I, Villaseca M, Sotomayor F. Gallbladder Cancer in patients less than 40 years old. *Br J Surg* 1994; 81:111
24. Aretxabala X, Garrido L, Burgos L. Prognostic Factor in Gallbladder Cancer. A study in 120 incidental tumors. In Press *Austral-Asian Journal of Cancer*.

25. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Identification of the regional lymphatic system of the gallbladder by vital staining. *Br J Surg* 1992; 79: 659-62
26. Yoshimitsu K, Honda H, Kuroiwa T, Irie H et al. Liver metastasis from gallbladder carcinoma. Anatomic correlation with cholecystic drainage demonstrated by helical computed tomography during injection of contrast médium into the cholecystic artery. *Cancer* 2001; 92: 340-48
27. Aretxabala X, Roa I, Mora J, Pincheira O, Burgos SJ L, et al Manejo de pacientes con invasion de la tunica muscular. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 183-88
28. 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: 326-31.
29. Kopelson G, Gunderson LL. Primary and adjuvant radiation therapy in gallbladder and extrahepatic biliary tract carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1983; 5: 43-50.
30. Bosset JF, Mantion G, Gillet M, Pelissier E, Boulenger M, Maingon P, Corbion O, Schraub S. Primary Carcinoma of the gallbladder. Adjuvant postoperative external irradiation. *Cancer* 1989; 64: 1843-47.
31. Aretxabala X, Pre operative Chemoradiation in Gallbladder Cancer. *Am Surg* 1999; 65: 241-46
32. Harvey JH, Smith FP, Schein PS. 5- Fluorouracil, Mytomycin and Doxorubicina (FAM) in carcinoma of the biliary tract. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1245-48.
33. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy in patients with advanced páncreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2403-13.
34. Mezger J, Sauerbruch T, Ko Y, Wolter H, Funk C, Glasmacher A. Phase II study with gemcitabine in gallbladder and biliary tract carcinomas. *Onkologie* 1998; 21: 232-34
35. Castro M. Efficacy of gemcitabina in the treatment of patients with gallbladder carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2419-20
36. Gallardo J, Rubio B, Fodor L, Orlandi M, Yáñez M, Camargo C, Ahumada M, Oliva J. Gemcitabina: An active drug in advanced gallbladder cancer. *Proc ASCO* 2000; abst 1042.
37. Aretxabala X, Riedeman P, Burgos L, et al Cancer de la vesicula biliar. Estudio de casos y controles. *Rev Med Chile* 1995; 123: 581-86
38. Roa I, Araya J C, Villaseca M, de Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, Roa J. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: An estimate of the period required for progresion. *Gastroenterology* 1996; 111: 232-36