CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR

OCTAVIO GIL
Jefe de Servicio de Cirugía y Trasplante Hepático
del Hospital Italiano de Córdoba
Miembro Correspondiente Nacional de la
Academia Argentina de Cirugía
Profesor Asociado de la Carrera de Oncología de
la Universidad Católica de Córdoba

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la vesícula es dos veces mas frecuente que los tumores ubicados en la vía biliar principal intra o extrahepática.

Al cáncer de vesícula le corresponde la **9ª causa de muerte por cáncer en mujeres en la República Argentina y ocupa el 5° lugar de aparición de todos los canceres digestivos**[1-17]. Si bien no existen registros oncológicos completos, se reconoce una mayor frecuencia en el noroeste argentino.

En Estados Unidos se calcula 7500 casos nuevos de cáncer de la vía biliar por año de los cuales 5000 corresponden a la vesícula, estando el resto repartido entre los tumores intrahepáticos, de la confluencia (tumores de Klatzkin), y de la vía biliar extrahepática. El índice de mortalidad anual del cáncer de vesícula, se calcula en 4000 a 6000 casos[16]. En Argentina la tasa de mortalidad fue de 3,7 por millón, para el período 1989-1992[1].

El pronóstico de sobrevida a cinco años cuando el tumor esta localizado en la mucosa es generalmente bueno cercano al 95%[2]; del resto de los enfermos sólo del 10 % al 20 % sobrevive más de tres años luego del diagnóstico sin tratamiento quirúrgico radical.

Presenta una incidencia variable siendo Chile, Japón, India y Europa del este los lugares de mayor prevalencia; es también observado en la comunidad indígena del sudoeste norteamericano y en los esquimales[6-17]. **Es dos veces más frecuente en el sexo femenino con una relación de 3-1 y después de los 50 años de edad.**

EPIDEMIOLOGÍA

Los cuadros **inflamatorios crónicos** (colecistitis) juegan un papel importante en la génesis del cáncer de vesícula. Se cree que los procesos inflamatorios crónicos favorecen la activación de oncogenes, la inhibición de genes supresores, la disregulación de la proliferación celular y de los mecanismos de apoptosis, todo lo cual podría favorecer la aparición de cáncer de vesícula[1-2-3-5-6].

También han sido observadas lesiones preneoplásicas en la mucosa de vesículas que han sufrido procesos inflamatorios crónicos y se sugiere que la secuencia: **metaplasia intestinal -> displasia -> carcinoma in situ**, es un camino probable en el desarrollo del cáncer de vesícula[5-6].

La **infección bacteriana** por salmonella typhi, escherichia coli y helicobacter pilory ha sido también asociado con el cáncer de vesícula. El portador crónico de salmonella presenta un riesgo 150 veces más elevado para desarrollar cáncer que un grupo poblacional de control. Se considera que los clostridios fecales con su capacidad de hidrogenar los ácidos biliares, pueden originar compuestos que actuarían como carcinógenos como el 3- metilcolantreno[5-6].

La **litiasis vesicular** en especial por cálculos de colesterol si bien presentan una asociación bien definida con el cáncer de vesícula, ya que el 70 al 98% de los enfermos presentan cálculos, aún no se ha demostrado una relación causal más allá del trauma y de la inflamación crónica que el lito puede producir sobre la mucosa. Esta inflamación crónica desencadenaría la liberación de factores de crecimiento que actuarían como promotores tumorales. Su acción sobre el epitelio dañado previamente, producen alteraciones genéticas en el gen p53, Kras, Bel-2, y MAPK, que actuarían como iniciadores tumorales[6-16].

Fig. 1. Vesícula de porcelana.

Asimismo aquellos enfermos portadores de una **"vesícula de porcelana"**, como consecuencia del depósito de calcio en la pared vesicular, como quienes poseen una unión **ductal pancratobiliar anómala**, tienen una predisposición mayor para desarrollar cáncer de vesícula, debido a la persistencia del estado inflamatorio. (Fig. 1) Se ha visto una incidencia mayor en los trabajadores de la industria automotriz y del caucho, sin evidencia del carcinógeno involucrado.

GIL O; **Cáncer de la vesícula biliar.**
Cirugía digestiva, F. Galindo, www.sacd.org.ar, 2009; IV-463: 1-5.

HISTOPATOLOGÍA

Existe una variedad de tumores malignos de la vesícula biliar pero el más frecuente es el **adenocarcinoma** puro presente en más del 80 % de los casos. Presenta dos tipos: uno **escirro o infiltrativo** que representa el 70 % de los casos y tiende a diseminarse en forma temprana por la pared de la vesícula hasta comprometer los ganglios, la vía biliar y el hígado. El segundo tipo es la variante **papilar** que tiende a formar masas polipoideas voluminosas en la luz que pueden diseminarse por el conducto cístico hasta la vía biliar, pudiendo involucrar el hígado en forma tardía, por lo cual pareciera tener un pronóstico más favorable. La mitad de los casos se observan tumores bien diferenciados desde el punto de vista de su morfología. La inmunoreacción con citoqueratina y con CEA, son francamente positivas[12].

Otras variantes histológicas incluyen: cistoadenocarcinoma; carcinoma adenoescamoso o escamoso puro, cuando muestran grados variables de metaplasia escamosa; carcinoma de células pequeñas; carcinoma sarcomatoide, anaplásico o pleomórfico que pueden simular sarcomas; pueden encontrarse también linfoma y tumores carcinoides o adenocarcinoides por la similitud con aquellos encontrados en el apéndice cecal.[15]

Las vías de diseminación del cáncer de vesícula pueden establecerse por: (Figs. 2-3-4-5)

a) Invasión local al hígado u otros órganos como duodeno, colon, vía biliar principal o la pared anterior del abdomen.

b) Hematógena: desde las venas vesiculares hacia el hígado

Tipos de invasión del Cáncer de Vesícula:

a) desde el fondo

b) desde el lecho

c) desde el cuello a la VBP

c) **linfática**: hacia ganglios cístico, pericoledocianos y pancreatoduodenales

d) **por contaminación**: debida a la manipulación quirúrgica, o por la extracción de la pieza operatoria a través del sitio de los trocares cuando se realiza cirugía laparoscópica; en estos casos también se postula la acción del neumoperitoneo (efecto "spray"), que permite la dispersión de células tumorales en suspensión[3-4-10-16].

Fig. 2. Tipos de invasión del Cáncer de Vesícula

SINTOMATOLOGÍA:

Si bien muchos casos se presentan en forma asintomática, el **dolor en hipocondrio derecho** de tipo cólico, sugestivo de colelitiasis es el síntoma más comúnmente observado. Para que esto ocurra generalmente el tumor tiene que haber alcanzado cierto crecimiento. El dolor también puede adoptar características de un cuadro de **colecistitis** aguda, lo cual se presenta cuando el tumor invadió el conducto cístico y obstruye la salida del contenido vesicular; en oportunidades se acompaña de **homalgia homolateral**. La **fiebre y la pérdida de peso** se observan en el 30 % de los pacientes con estadios avanzados de cáncer de vesícula. También pueden asociarse síntomas relacionados con la impregnación neoplásica como **astenia, anorexia, adinamia, nauseas y vómitos**. La **ictericia** es un signo tardío que sugiere enfermedad avanzada y que representa la invasión del árbol biliar o el compromiso linfático del pedículo hepático y en oportunidades el compromiso metastásico de la glándula hepática. En estos casos puede encontrarse **prurito**, muchas veces asociado a lesiones por rascado. Se pude encontrar **tumor palpable** en casos avanzados o en aquellos con oclusión del cístico que desarrollan mucocele o empiema vesicular. Además podemos constatar **hepatomegalia.**

Fig. 3: Invasión del lecho hígado

Fig. 4: Invasión del hígado por adenocarcinoma del fondo vesicular.

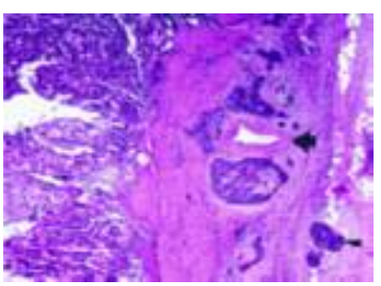

Fig. 5: microscopía: Adenocarcinoma con invasión de la capa muscular

En raras oportunidades el enfermo puede referir melena, como manifestación de **hemobilia**.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico es difícil en la mayoría de los casos dado que simula cuadros compatibles con la litiasis vesicular y sus complicaciones, siendo el diagnóstico realizado durante el acto operatorio en más de la mitad de los casos. Se conoce que cerca del 2 % de todas las colecistectomías por litiasis, presentan en el estudio histopatológico adenocarcinoma. La **edad, la presencia de ictericia o una vesícula calcificada, el engrosamiento de la pared mayor de 8 mm, la eritrosedimentación francamente aumentada**, pueden hacernos sospechar el diagnóstico. La ecografía es el método por imágenes ampliamente difundido. A pesar de ello el diagnóstico preoperatorio del cáncer de la vesícula se torna en la mayoría de los casos dificultoso, siendo posible sólo en el 10 % de los casos. El resto se comprueba durante el acto operato-

rio o 30 al 40 % de los casos lo determina el patólogo luego del estudio histopatológico. Braghetto y col. de la Universidad de Chile propone la revisión de la ecografía para comprobar: 1) un aumento del grosor o alteraciones de la pared vesicular sin que medie un episodio agudo de colecistitis, 2) la presencia de una masa intraluminal o que reemplaza la vesícula con una sombra acústica en el área vesicular que no cambia con los decúbitos, fundamentalmente en enfermos de alto riesgo (Cuadro Nro. 1); siendo estos los factores que inducirían al diagnóstico[3].

FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE VESÍCULA
Sexo femenino
Mayor de 60 años
Colecistitis crónica de larga evolución
Vesícula escleroatrófica
Vesícula de porcelana
Áreas de calcificación en al pared
Aumento importante de la eritrosedimentación
Aumento de la fosfata alcalina
Aumento de los Marcadores Tumorales (CEA-CA19-9)

Cuadro 1. Factores de riesgo para cáncer de vesícula biliar.

La **ecografía como la tomografía axial computada** ofrecen una sensibilidad diagnóstica para detectar el cáncer de vesícula que oscila entre el 40 y 60%[6-16], pero también pueden ser de utilidad para realizar una correcta estadificación. Permiten observar el engrosamiento del pedículo hepático, la presencia de adenopatías, la dilatación del árbol biliar y eventualmente la presencia de una masa ocupante de espacio intrahepática (Figs. 6-7). A pesar de lo expuesto existe actualmente dificultad para llegar a un diagnóstico seguro en estadios tempranos, fundamentalmente en carcinomas de tipo infiltrativo, donde el engrosamiento ecográfico de la pared puede hacernos confundir con un proceso inflamatorio benigno.

Fig. 6. Ecografía que muestra una imagen tumoral (flecha).Presencia de un cálculo con sombra acústica posterior.

Fig. 7: TAC: Tumor vesicular, presencia de ganglio cístico comprometido (flecha)

La ecografía con efecto Doppler nos demuestra un aumento de la velocidad de flujo arterial dentro de la masa tumoral, siendo una característica diferencial con las lesiones benignas[12]. La utilización de la **ultrasonografía transendoscópica** puede permitirnos incrementar la detección de esta neoplasia en forma temprana[6].

La opacificación de la vía biliar, mediante **colangiografía endoscópica retrograda o transparietohepática** será de utilidad cuando existe compromiso de la vía biliar principal o en todos los casos que presentan un síndrome coledociano, comprobándose la estenosis a nivel del conducto hepático o de la confluencia cisticocoledociana (Fig. 8. En oportunidades se puede rellenar la vesícula observándose una imagen irregular. La **colangioresonancia nuclear magnética** podría ser utilizada para reemplazar los estudios anteriores. (Fig. 9) El aumento de los valores de los **marcadores tumorales** como CA 19-9 aislado o asociado al CEA pueden ser de ayuda para confirmar el diagnóstico.

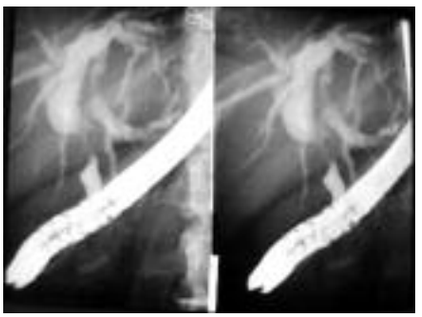

Fig. 8: ERCP: infiltración tumoral de vía biliar principal (hepático común)

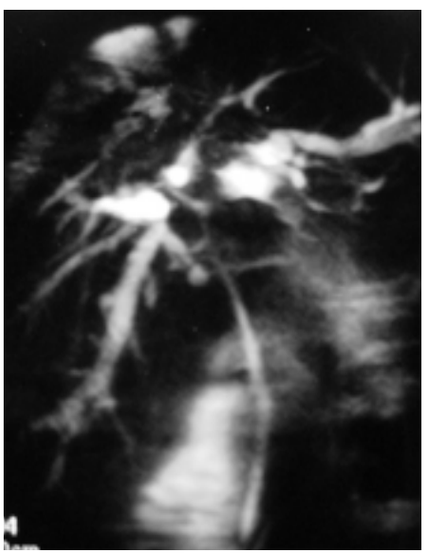

Fig. 9: Colangioresonancia Nuclear Magnética: se observa estenosis del hepático común por carcinomade vesícula, que debuta como síndromecoledociano

ESTADIFICACIÓN

Como una forma de unificar criterios en la estadificación del cáncer de vesícula, se adopta la clasificación TNM, si bien en muchas oportunidades al patólogo le resulta dificultoso determinar con exactitud el grado de invasión parietal, debido al intenso proceso inflamatorio de la pared vesicular. (Cuadro 2). Existe también la clasificación de Nevin, pero en la actualidad es utilizada sólo en pocos centros.

PRONÓSTICO:

De la biopsia podemos obtener datos de gran importancia para el pronóstico: **1) el tipo histológico, y 2) el grado de penetración.** A mayor diferenciación y menor penetración

TUMOR PRIMARIO	**Tis**	Tumor intraepitelial
	T1a	invade hasta la lamina propia
	T1b	invade la muscular
	T2	invade el tej. conectivo perimuscular; no se extiende a la serosa o dentro del hígado
	T3	invade y supera la serosa o invade órganos adyacentes (< de 2 cm dentro del hígado)
	T4	se extiende > de 2 cm dentro del hígado o en + de 2 órganos
GANGLIOS	**N0**	no hay compromiso ganglionar regional
	N1	ganglios +: cístico, pericoledociano o del hilio hepático
	N2	ganglios +: peripancreáticos, periduodenales, celíacos o del territorio de la mesen térica superior
METÁSTASIS	**M0**	no evidencia de metástasis a distancia
	M1	metástasis a distancia

Cuadro 2. Clasificación TNM.

Estadio	T	N	M
estadio 0	Tis	N0	M0
estadio I	T1	N0	M0
estadio II	T2	N0	M0
estadio III	T1 / 2	N1	M0
	T3	N0 / 1	M0
estadio IV a	T4	N0 / 1	M0
estadio IV b	cualquier T	N2	M0
	cualquier T	cualquier N	M1

Cuadro 3. Estadios en cáncer de la vesícula biliar.

menor es la posibilidad de extensión linfática y hepática del cáncer[14-17]. Toyonaga y col sostienen que los factores que afectan negativamente el pronóstico son: el tipo histológico, el grado de penetración, la localización cercana al cístico, el compromiso linfático, la invasión venosa y perineural[2-14].

Existen además dos particularidades anatómicas que condicionan el pronóstico: **1) la ausencia de submucosa, y 2) la vesícula carece de serosa en la cara que contacta con el hígado**. Consecuentemente la invasión de la capa muscular aumenta significativamente la posibilidad de metástasis ganglionares y de invasión del hígado[9].

En el momento de la presentación un 10 % de los pacientes tienen lesiones no invasivas limitadas a la vesícula y otro 15 % presenta lesiones invasoras tempranas que invaden la fosa vesicular o los ganglios regionales. El resto corresponden a enfermos con enfermedad avanzada donde el pronóstico suele ser ominoso. El estadio 1 generalmente se descubre en el estudio histopatológico, después de la colecistectomía, y la sobrevida a cinco años es muy buena oscilando entre el 60 y 100%.

Sin embargo la misma declina rápidamente a medida que avanza la penetración, siendo del 10 al 30% en el estadio II, 5 al 8 % para la enfermedad estadio III y 0 % a los 5 años en el estadio IV.

TRATAMIENTO

El tratamiento es generalmente quirúrgico, siendo la cirugía la única opción terapéutica con propósito curativo. La colecistectomía convencional o laparoscópica y control del enfermo es la conducta más aconsejada para aquellos tumores limitados a la mucosa **(estadio 0 : Tis, estadio I: T1a)**[3-13]. Con el advenimiento de la Colecistectomía Laparoscópica el tratamiento profiláctico del cáncer de la vesícula, propuesto por Graham en 1931, se ha puesto nuevamente en consideración, teniendo en cuenta las ventajas del procedimiento. Pero también se debe tener en cuenta que en muchos casos el diagnóstico intraoperatorio de cáncer de vesícula por este procedimiento resulta más dificultoso, ya que los instrumentos no nos permiten una palpación adecuada de la vesícula como la exploración manual.[9-10-12-13]

Cuando el tumor invadió la capa muscular **(estadio I T1b - estadio II - estadio III)** la cirugía radical o ampliada consistente en: colecistectomía , linfadenectomía del pedículo hepático, de ganglios regionales del tronco celiaco, peripancreáticos y duodenales, más la resección de los segmentos hepáticos IVb y V es el tratamiento de elección[5-6-8-9-13]. En algunas ocasiones es necesario una lobectomía hepática derecha[5-7-8-9-13]. (Fig. 10) Los ganglios linfáticos comprometidos más frecuentemente son el ganglio cístico y en segundo lugar los pericoledocianos de la estación N1 y los peripancreaticos de la estación N2[6]. La colecistectomía ampliada o radical requiere investigar primeramente los ganglios retroperitoneales (N2), ya que su compromiso en la biopsia por congelación, determina la abstención de este tipo de cirugía debido a que no mejoran los resultados.

En el **estadio 1 - T1b**, se plantea la cirugía radical ya que en un 16 % de los casos existe la probabilidad de metástasis ganglionares o por contiguidad en el hígado. El fundamento resulta de la diferencia en la sobrevida a cinco años del 28 % con colecistectomía simple, mientras que se eleva al 100% en este estadio, con cirugía ampliada[11]. Por tal motivo Wagholikar y col, promueven cambiar el estadio T1b a T2 de la clasificación TNM[17].

En **estadio 2** un 56 % de los casos presentan compromiso ganglionar y la sobrevida con cirugía ampliada a 3 y 5 años alcanza el 90% y 70% respectivamente.

Fig. 10: Hepatectomía derecha por Ca de Vesícula invasor

En **estadios III y IVa** los autores japoneses plantean la realización de resección del conducto biliar y la duodenopancreatectomía como complemento de la colecistectomía ampliada[5-7-8].

En la Universidad de Torino (Capusotti y col.) sobre 63 casos, presentaron un 61,3 % de casos avanzados (estadios III-IV), los cuales fueron tratados mediante colecistectomía ampliada, reservando igual que otros autores, la resección del conducto biliar o la duodenopancreatectomía para casos seleccionados[2-6]. Existen aún controversias sobre los reales beneficios de la cirugía ampliada en el estadio IV[5-14]. En estos casos cuando se acompañan de ictericia, resulta imprescindible antes de la resección hepática drenar en forma percutánea la vía biliar hasta conseguir un nivel de bilirrubinemia por debajo de 5 mgr/dl, con el objeto de disminuir la morbimortalidad[7].

Un problema que se nos plantea frecuentemente es el diagnóstico preoperatorio del cáncer de vesícula para poder elaborar una táctica terapéutica adecuada. En general la confirmación se realiza en el curso de la colecistectomía o en forma diferida luego del estudio histopatológico[17]; por tal motivo es importante que el **cirujano realice el estudio de la pieza operatoria**, para comprobar las características de la mucosa, pudiendo en tales casos efectuar una impronta de la misma, que puede resultar confirmatoria. Por tal motivo en muchos casos, la colecistectomía por videolaparoscopía no encuentra real beneficio debido a que: 1) el enfermo debe ser sometido a una cirugía radical y 2) se ha comprobado el implante metastásico en pared abdominal, en el sitio del trayecto del trocar por el que se extrajo la vesícula o por acción del neumoperitoneo[3]. El mecanismo para la producción de estos implantes sería la diseminación o exfoliación de células tumorales que necesitan de un medio adecuado para su proliferación. El tejido cicatrizal que libera factores de crecimiento o la acción de la plaquetas que adhieren células a los coagulos, serían medios propicios para la producción de dichos implantes secundarios[4-10-17]

Si el diagnóstico fue diferido, circunstancia que ocurre con cierta frecuencia, el tratamiento quirúrgico radical, cuando esta indicado, debe ser realizado en un segundo tiempo. Si la colecistectomía fue realizada por Videolaparoscopía, en el segundo tiempo resulta indispensable resecar el tejido alrededor de la entrada de los trocares, para evitar la proliferación de implantes. Los resultados con la cirugía ampliada en la reoperación son comparables con aquellos de la colecistectomía ampliada efectuada en forma primaria.[11]

En casos de sospecha intraoperatoria, la biopsia por congelación nos puede confirmar el diagnóstico y nos permite efectuar la cirugía radical.

En el **estadio IVa - T4 N1 y en estadio IVb** no se encuentra indicado la cirugía ampliada, debido a la pobre sobrevida que no supera el 10% a los 5 años, con una elevada morbimortalidad operatoria.

En casos avanzados cuando existe **obstrucción biliar** se puede realizar una **derivación biliar quirúrgica, o la colocación de stents biliares** sea por vía percutánea o endoscópica. Cuando existe **obstrucción duodenal** se puede realizar una **gastroenteroanastomosis** o para enfermos de alto riesgo una **gastrostomía descompresiva** que puede realizarse por vía endoscópica o percutanea.

Como la mayoría de los pacientes con estadio II - III y IV van a presentar recaídas locoregionales, resulta conveniente la radioterapia adyuvante sobretodo en **estadios III y IV**[3-5-6-16]

El tratamiento quimioterápico ha sufrido variaciaciones desde el esquema inicial con 5 fluoruracilo y actualmente la combinación con Gencitabine - Cisplatino a mejorado los índices de respuesta completa y la sobrevida[3-5-6-16]

BIBLIOGRAFÍA

1. ARROYO GF: Cáncer de la vesícula biliar (Artículo de Revisión del Grupo de Estudio e Investigación del Cáncer del Sur- GETICS), Oncología Clínica 2001; VIII (1): 831-837
2. BEHARI A, SIKORA S, WAGHOLIKAR G, KUMAR A, SAXENA R Y KAPOR V: Longterm Survival after Extended Resections in Patients with Gallbladder Cancer. J. Am. Coll. Surg. 2003; 196: 82-88
3. BRAGHETTO I, BASTIAS J, CSENDES A, CHIONG H, COMPAN A, VALLADARES H, Y ROJAS J: Gallbladder carcinoma during laparoscopic cholecystectomy: is it associated with bad prognosis? Int. Surg. 1999; 84: 344-349.
4. EASTER D: Posibilidad de implante en la pared abdominal después de procedimientos laparoscópicos del tracto hepatobiliar. Sem. Cir. Lap. 1995; 2: 11-14
5. KANEOKA Y, YAMAGUCHI A, ISOGAI M, HARADA T, SUSUKI M: Hepatoduodenal Ligament Invasión by Gallbladder Carcinoma: histologic patterns and Surgical Recommendation. World J. Surg. 2003; 27: 260-265
6. KOKUDO N, MAKUCHI M, NATORI T, SAKAMOTO Y, YAMAMOTO J, SEKI M, NOIE T, SUGAWARA Y, IMAMURA H, ASAHARA S: Strategies for Surgical Treatment of Gallbladder Carcinoma Based on Information Available Before Resection. Arch. Surg. 2003; 138 (7): 741-750.
7. KONDO S, NIMURA Y, KAMIYA J, NAGINO M, KANAI M, VESAKA K, YUASA N, SANO T Y HAYAKAWA N: Factors Influencing Postoperative Hospital Mortality and Longterm Survival after Radical Resection for Stage IV Gallblader Carcinoma. World J. Surg. 2003; 27: 272-277.
8. NIMURA Y: Extended Surgery in Bilio-Pancreatic Cancer: The Japanese Experience. Seminars in Oncology 2002; 29 (6): 17-22
9. OGURA Y, TABATA M, KAWARADA Y Y MIZUMOTO R: Effects of Hepatic Invasión on the Choise of Hepatic Resection for Advances Carcinoma of the Gallbladder: Histologic Análisis of 32 Surgical Cases. World J. Surg. 1998; 22: 262-267.
10. PEKOLJ J, ALDET A, SENDIN R, SÍVORI J, DE SANTIBAÑES E Y CIARDULLO M: Cáncer de Vesícula y colecistectomía laparoscópica. Rev Argent. Cirug. 1997; 73:97-106.
11. RIAZ AA, AHMAD S, HADI AA, WORTHINGTON JR Y ISLA AM: Reoperation for Incidental Carcinoma of the Gallbladder. HPB 1999; 1 (3): 7-9.
12. SIVORI J : en Cirugía de Michans. Ferraina PM y Oria A, Ed. El Ateneo, Bs. As. 2002: 632-635.
13. TODOROKI T, KAWAMOTO T, TAKAHASHI I., TAKADA Y, KOIKE N, OTSUKA M, FUKAO K: Treatment of Galllbladder Cancer by radical Resection. Br. J. Surg. 1999; 86: 622-627.
14. TOYONAGA T, CHIJIIWA K, NAKANO K, NOSHIRO H, YAMAGUCHI K, SADA M, TERASAKA R, KONIMI K, NISHIKATA F Y TANAKA M: Completion Radical Surgery after Cholecystectomy for Accidentally Undiagnosed Gallbladder Carcinoma. World J. Surg. 2003; 27: 266-271.
15. YANNAKOU N, RIZOS S, PARISSI-MATHIOU P, SMAILIS D, CHARANIOTI S Y DERVENIS C: Mixed (composite) glandular-endocrine cell carcinoma of the gallbladder. HPB, 2001; 3 (1) : 7-9.
16. YEE K, SHEPPARD BC, DOMREIS J Y BLANKE C: Cancers of the Gallbladder and Biliary Ducts. Oncology 2002; 16 (7): 939-957.
17. WAGHOLIKAR GD, BEHARI A, KRISHMANI N, KUNAR A, SIKORA SS, SAXENA R, KAPPOR VK: Early Gallbladder Cancer. J. Am. Coll. Surg. 2002; 194: 137-141.