

CIRUGIA GENERAL

Cáncer de vesícula biliar: incidencia y patología

A propósito de 175 observaciones

Dres. ALBERTO ESTEFAN, SILVIO MELOGNO y ROBERTO PORTOS

Desde que M. Stoll publicara los dos primeros casos de cáncer de vesícula biliar hace aproximadamente dos siglos, numerosas son las publicaciones que se han sucedido en la literatura médica, procurando estudiar su clínica, su etiología, posibilidades de diagnóstico precoz y/o su tratamiento. Las conclusiones son uniformemente malas: dificultad o imposibilidad de diagnóstico temprano; enfermedad difícil o prácticamente incurable; etiología no aclarada.

Es propósito de este trabajo la clarificación de algunos interrogantes concernientes a:

- 1) ¿Cuál es la real incidencia del cáncer de vesícula?
- 2) ¿Qué relaciones tiene esta neoplasia con otras afecciones biliohepáticas y en especial con la litiasis vesicular?
- 3) ¿Cuáles son sus vías de diseminación y el grado de extensión neoplásica al diagnóstico?
- 4) ¿Cuáles son sus manifestaciones clínicas y paraclínicas y qué valor tienen en el diagnóstico en etapa precoz?
- 5) ¿Qué constituye la operación radical y cuál es la táctica a emplear, a la luz del presente material?
- 6) ¿Cuál es el resultado del tratamiento?

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio comprende los cánceres de vesícula biliar estudiados y diagnosticados en el H. de C. en el período 1953-1971.

Cada caso, para ser incluido fue analizado críticamente, siendo eliminado todo aquel que reunía una o varias de las condiciones preestablecidas: 1) Imposibilidad o duda del origen vesicular de la neoplasia; 2) malignidad histológica no sólidamente establecida; 3) información deficiente en su historial clínico u operatorio.

Fueron estudiados y analizados 193 casos, de los cuales fueron rechazados 17, constituyendo este trabajo el fruto de 175 observaciones.

FRE DEL CANCER DE BILIAR

Incidencia.— El cáncer de vesícula no es una neoplasia frecuente, pero tampoco es excepcional, siendo su exacta incidencia difícil de

definir. Se ha establecido (31) que es el responsable de 6.500 muertes anuales en EE.UU.; por lo que extrapolando puede calcularse aproximativamente que es la causa de 66 muertes anuales en nuestro país.

La incidencia del cáncer de vesícula en la población general puede calcularse en 2.2:100.000 y para la población mayor de 60 años, en 4.1:100.000 habitantes.

En series autópsicas su frecuencia varía entre el 0.10 % al 1.08 % (59). Representa el 0.16 % del total de egresos del H. de C. En el H. de C., en el período 1953-71, la frecuencia del cáncer vesicular en pacientes con afección biliar es de 1.38 %; en operaciones sobre el tracto biliar, de 2.03 %; y en operaciones sobre la vesícula, de 2.29 %. Su incidencia en intervenciones por litiasis vesicular es de 2.81 %, lo que está de acuerdo con las cifras mundiales que varían entre 0.9 % (48) a 9.1 % (26).

Relación con el resto de las neoplasias.— El cáncer de vesícula representa el 0.87 % al 5.9 % (12) de las neoplasias en series clínicas; mientras que en series autópsica o anatomopatológicas el rango de frecuencia varía entre el 1.3 % (1) al 7.5 % (18), siendo el responsable de 4.5 % de la muerte por cáncer en EE.UU.

Entre las neoplasias del tubo digestivo ocupa el quinto o sexto lugar (2,36), al noveno. Si se considera su distribución según el sexo, le corresponde el quinto lugar en la mujer y el octavo al décimocuarto en el hombre (29); siendo la causa del 8 % al 10 % de las muertes por neoplasias en la mujer (54).

Excluido el cáncer de la ampolla de Vatter, el cáncer de la vesícula representa el 62.8 % de los cánceres de la V.B. extrahepática, de acuerdo a 2.875 autopsias de 23 series (59); variando entre el 4.5 % (36) al 84 % (4).

Distribución por edad y sexo.— Todos los autores están de acuerdo en la neta predominancia del sexo femenino, variando ésta entre el 30 al 100 % (50), con una media del 70 % según la mayoría de las series. Se trata de una típica enfermedad de la mujer. En nuestra serie la frecuencia en el sexo femenino es de 84 % (147 casos); y en el masculino 16 % (28 casos); o sea, 5.2 mujeres: 1 hombre.

La edad más joven fue de 41 años y la más vieja de 102 años. Si se analiza por décadas se comprueba que la séptima década es el grupo etario más afectado. No hemos notado diferencias significativas entre las edades de presentación entre las mujeres y hombres.

Frecuencia en distintas razas.— El cáncer de vesícula es más frecuente en la raza caucásica (54), siendo tres veces más frecuente en la mujer mexicana que la americana en un

* Residentes de Cirugía del H. de C. Fac. Medicina. Montevideo.

Presentado el 13 de setiembre de 1972.

mismo radio (53). La edad de presentación de la neoplasia es más precoz en ambas razas (57). Según Debray (15), es más frecuente en la raza blanca que en la negra.

Por la conformación de nuestra población, obviamente no hemos notado diferencias significativas.

No se ha comprobado una predisposición hereditaria a la enfermedad, no existiendo en nuestra serie ninguna "familia de cáncer de vesícula".

Incidencia versus tiempo.—El número de cánceres de vesícula diagnosticados por el año en el H. de C. entre 1953-71, se distribuye así:

Año 1953-55	9
1956	21
1957	9
1958	13
1959	17
1960	11
1961	15
1962	6
1963	5
1964	14
1965	17
1966	12
1967	15
1968	11
1969	10
1970	17
1971	13

ANATOMIA PATOLOGICA

Histopatología.—Aceptamos la clasificación histogénica de las neoplasias malignas de la vesícula biliar (1, 38, 43).

Epiteliales:

- Carcinoma "in situ".
- Adenocarcinoma (diferenciado e indiferenciado).
- Malphigiano o cel. escamosas.
- Adenoacantomas.
- Carcinoide maligno.
- Melanoma.
- Anaplásico.

Mesenquimales:

- Linfomas malignos.
- Sarcomas.

Carcinoma "in situ" y superficial. Su importancia conceptual y práctica es enorme, dado que a estas formas corresponde el mayor número de "curaciones", ya que la colecistectomía standard puede ser considerada curativa. Su identificación histológica es difícil dada la posibilidad de confundirla con hiperplasias de naturaleza benigna que frecuentemente asientan en la vesícula (6, 40).

Adenocarcinomas (132 casos: 75,4 %). Representan la gran mayoría de las neoplasias malignas en todas las series (1, 2, 7, 59). Sus distintas formas histopatológicas se distribuyen en la serie del siguiente modo: glanduliforme, 49 casos: 37,1 %; papilar, 14 casos: 10,6 %; esquizoide, 21 casos: 15,9 %; medular, 1 caso: 0,7 %; coloide o mucoso, 11 casos: 2,3 %.

Malphigiano (11 casos: 8,3 %). Corresponde en todos los casos a la forma espinocelular diferenciada o indiferenciada, siendo excepcional el basocelular primitivo de vesícula (2) (ningún caso en la serie). Tres teorías han sido propuestas para explicar su origen histórico: 1) metaplasia epitelial; 2) restos embrionarios; 3) origen en las células basales multipotenciales (2, 42, 43).

Adenoacantomas (3 casos: 2,2 %). Son neoplasias en las que se conjugan figuras de adenocarcinoma y malphigiano, con predominio de uno u otro; pudiendo sus metástasis reproducir una o ambas formas histológicas. Según Vaitinen (59) se han publicado 77 casos en la literatura mundial.

Carcinoides. Toman su origen en las células de Kolchintzki, habitat normal de la mucosa vesicular. Han sido publicados 5 casos, todos con diagnóstico en la autopsia y sólo uno tenía metástasis hepáticas (59). No se ha descrito la asociación con síndrome carcinoide.

Melanoma. El melanoma primario de vesícula biliar es excepcional, habiéndose publicado 8 casos (51).

Anaplásicos (12 casos, 9,3 %). Es reconocido por todos como signo de mal pronóstico.

Linfoma maligno (1 caso, 0,7 %). Es raro, importando por las posibilidades de tratamiento radioterápico que posibilite.

Sarcomas (3 casos: 2,2 %). Son muy raros, existiendo en nuestra serie dos casos de leiomiomas.

Lugar de origen en la vesícula.—En el momento que se establece el diagnóstico de cáncer vesicular, la neoplasia ha adquirido un volumen y una progresión en el órgano, que hace, en muchos casos, difícil o imposible determinar con exactitud su punto de origen. Esto sucedió en 107 casos (61,1 %). En 68 casos (38,9 %) el origen pudo ser precisado, distribuyéndose del siguiente modo: fondo 37 casos (21,1 %); cuerpo 14 casos (8 %); cuello 17 casos (9,7 %).

PATOLOGIA

A) Relación con afecciones biliares benignas previas.

—*Relación con litiasis biliar.*—La relación exacta entre la litiasis y cáncer de vesícula es difícil de evaluar con exactitud en series clínicas o quirúrgicas, dado que es sabido que en un porcentaje no despreciable de casos, los cálculos escapan a la exploración más correcta por estar ocultos por la masa neoplásica. Así, la frecuencia de la relación litiasis-cáncer varía entre cifras límites de 40 % al 100 % en series clínicas, a 76 % al 100 % en series quirúrgicas (59). Por el contrario, las series que se basan en datos autópsicos y/o anatómopatológicos son más reales en su determinación; entre éstas el rango de frecuencia varía entre 80 % al 100 %, con una media del 90 % (54).

Para acercarnos en lo posible a cifras verdaderas hemos separado a nuestros casos en cuatro grupos (43):

1) Con cálculos comprobados; por haber sido reconocidos durante la operación, estudio anatomopatológico y/o autopsia: 106 casos (60,5 %).

2) Sin cálculos comprobados; dado que no se encuentran al abrir la vesícula en la operación, estudio anatomopatológico y/o autopsia: 20 casos (11,4 %).

3) Con sospecha de cálculos; aquellos en que no se determinó su existencia o no está el dato, pero que tienen una historia y/o signos paraclínicos de sufrimiento orgánico biliar de por lo menos dos años de evolución: 25 casos (14,2 %).

4) Sin sospecha de cálculos: aquellos en que no se determinó su existencia, que no está el dato, pero que no tiene historia y/o elementos paraclínicos de sufrimiento biliar: 24 casos (13,7 %).

En síntesis: relación segura litiasis-cáncer, 60,5 %; relación probable, 74,7 %; cáncer sin litiasis segura, 11,4 %.

En 15 casos (14,1 %), la litiasis biliar fue clínicamente silenciosa, pasando desapercibido, siendo un hallazgo operatorio o anatomopatológico.

La distribución de la relación cáncer-litiasis según el sexo, muestra 90,5 % en mujeres y 9,5 % en hombres.

—*Relación con operaciones previas sobre el colecisto.*— En 5 casos, el cáncer se desarrolló sobre colecistostomías, que databan de más de dos años; lo cual es reconocido como signo de mal pronóstico.

—*Relación con afecciones vesiculares no litíasicas.*— La presencia de cáncer en colecistopatías no litíasicas funcionales u orgánicas fue de dos casos (1,1 %).

—*Relación con neoplasias vesiculares benignas.*— A pesar de haberse descrito la degeneración maligna de los pólipos vesiculares (21) no hemos encontrado ninguno en nuestra serie.

—*Relación con vesícula calcificada.*— Se han publicado 14 casos, en la literatura de vesícula de porcelana asociada a cáncer de vesícula. La frecuencia de la concomitancia de vesícula calcificada parcial y cáncer es del 12,5 % al 22 % (13, 54), lo cual debe ser considerado y justipreciado como una indicación quirúrgica más frente a estos casos (21). En nuestra serie la relación vesícula calcificada y cáncer fue de 3 casos (1,7 %), correspondiendo en todos a adenocarcinomas (esquiroso 2 casos y 1 caso a la forma papilar).

B) Relación con hepatopatías.

El antecedente de cirrosis hepática comprobada histológicamente fue de 5 casos (2,8 %). De esta cifra se desprende que las hepatopatías no juegan determinismo alguno en la génesis del cáncer.

ETIOPATOGENIA DE LA OBSTRUCCION DE LA V.B.P.

La obstrucción de la V.B.P. y su consecuencia la ictericia, es reconocido por todos los autores como signo tardío y de mal pronóstico. No obstante, queremos insistir sobre el

hecho de que no siempre la ictericia es secundaria a la infiltración neoplásica de la V.B.P. En nuestra serie la causa de la obstrucción biliar se distribuye del siguiente modo:

—Infiltración neoplásica	43 casos (49.5 %)
—Compresión de V.B.P. por adenopatías	14 (16 %)
—Litiasis coledociana	8 (9.1 %)
Hemobilia	1 (1.1 %)
—Papilla neoplásica	1 (1.1 %)
Mixta	20 (22.9 %)

De lo que se deduce, que en el 27.5 % (litiasis coledociana; hemobilia; papilla neoplásica; compresión extrínseca), la ictericia puede no ser un signo ominoso y debe hacer abordar al enfermo preparados para una posible operación pretendidamente curativa. La exploración debe ser exhaustiva para conocer la real etiología de la obstrucción de la V.B.P.

ETIOLOGIA

Numerosos estudios clínicos y experimentales se han llevado a cabo para desentrañar la etiología del cáncer de vesícula. La conclusión: etiología obscura y no sólidamente determinada.

Se han incriminado como causas etiológicas: cálculos; agentes cancerígenos biliares; enfermedad inflamatoria crónica vesicular; tumores benignos; restos embrionarios. A la luz de los conocimientos actuales, sólo los dos primeros pueden ser sustentados; sin descartar que en algún caso aislado puede responder a otra de las causas señaladas.

Numerosas son las pruebas acumuladas, que en la bilis pueden, bajo circunstancias patológicas, existir agentes químicos cancerinogénicos (metilcolantreno y derivados), que están íntimamente emparentados con el colesterol y ácido deshoxicólico. Se ha incriminado (24) que el factor cancerígeno excretado por la bilis sería probablemente la glicina o taurina combinada con el ácido deshoxicólico. La causa que determinaría el error o desvío metabólico, no ha sido aclarado.

Como causa predisponente, que en presencia del factor desencadenado (agente químico), llevaría al desarrollo de la neoplasia, se han señalado: irritación crónica por cálculos; procesos inflamatorios crónicos no litíasicos; estasis biliar; y probablemente tumores benignos. La litiasis pues, puede jugar un doble rol, lo cual explicaría la frecuencia elevada de litiasis-cáncer: predisponente (colecistitis crónica; estasis biliar) y/o determinante, cuando en su constitución entran agentes químicos cancerinogénicos.

DIFUSION TUMORAL

El cáncer de vesícula biliar se difunde prioritaria y fundamentalmente por propagación directa, vía linfática y/o vía venosa. Accesorariamente también metastasia por vía submucosa, intaductal, perineuronal y/o trancelomática.

Considerando el grado de difusión de la neoplasia al diagnóstico, la operación radical teóricamente, sólo sería posible en 28 casos (10,3 %).

A) Difusión por propagación directa.

—*Infiltración del hígado.*—La propagación del cáncer vesicular al hígado, dado sus íntimas relaciones anatómicas, es un hecho frecuente en la evolución de la neoplasia, habiéndose comprobado en 125 casos (71,4 %). Si se consideran por separado los cánceres limitados en el órgano (sectoriales) y los difusos con la frecuencia de infiltración hepática: sectoriales, 34,3 %; difusos, 65,5 %; se concluye que la propagación hepática es elemento precoz y debe ser tenida en cuenta al plantear un tratamiento radical.

—*Infiltración de órganos vecinos.*—La extensión a estructuras adyacentes se hace en orden decreciente de frecuencia del siguiente modo: epiplon, 51 casos; V.B.P., 75 casos; colon, 41 casos; estómago, 11 casos; duodeno, 34 casos; páncreas, 8 casos; delgado, 4 casos; mesocolon, 4 casos; pared abdominal, 4 casos; suprarrenal, 1 caso.

La infiltración de la V.B.P. puede comprometer el colédoco (54 casos); hepáticos (6 casos); hepático derecho (1 caso); o en forma masiva y difusa (hilio congelado), 14 casos. La infiltración de V.B.P. no necesariamente ocasiona ictericia, lo cual debe ser tenido en cuenta y balanceado en el momento de la decisión operatoria, dado que todo tumor que se ha acercado a menos de dos centímetros de la vía biliar principal, debe considerarse como que la ha infiltrado.

B) Difusión linfática.

—*El drenaje linfático.*—Desde los primitivos estudios de Cleremont, confirmados y ampliados por otros (22, 23), el drenaje linfático del colecisto ha quedado establecido así: de los plexos linfáticos submucosos la linfa es drenada al ganglio cístico y ganglios pericoledocianos derechos, que representan la primer y segunda estación ganglionar respectivamente. De aquí, los vasos eferentes se dirigen a los ganglios suprapancreáticos derechos, de donde parten conductos eferentes al confluente celiaco o a los retropancreáticos y de allí a los grupos mesentéricos superiores y pre y latero-aórticos.

—*Extensión de la difusión linfática al diagnóstico.*—En 104 casos (59,4 %), el cáncer de vesícula ya tiene metástasis ganglionar al diagnóstico. Considerando el grado de extensión en el órgano, se destaca que en las formas limitadas (sectoriales), la invasión linfática es del 38,6 % y en las difusas del 61,5 %. En 33 casos (18,8 %) no habían metástasis ganglionares, que corresponden en su mayoría a casos sin diagnóstico operatorio. Considerando sólo la difusión linfática neoplásica, el 60 % de los casos necesitaría una operación ensanchada o ampliada para tener posibilidades de curación.

C) Difusión venosa.

El drenaje venoso, descrito por Karlemarck, se efectúa por 2-20 venas colesísticas (venas portas accesorias de Sharpy) que terminan en los segmentos IV y V (paramedianos derechos e izquierdos), en ramas segmentarias de la vena porta. Esta vía explica la frecuencia y la precocidad con que el cáncer vesicular presenta metástasis hepáticas y en especial en los segmentos paramedianos. En efecto, en 69 casos (45,1 %) existen metástasis hepáticas y en 2,8 % es el único elemento de difusión. La distribución de la misma fue: ambos lóbulos, 48 casos (69,5 %); lóbulo derecho, 20 casos (28,9 %), lóbulo izquierdo, 1 caso (1,4 %).

D) Difusión perineuronal.

Debe ser considerado como signo de mal pronóstico (22), demostrando un alto grado de evolutividad de la neoplasia. Se comprobó en 3 casos (1,7 %).

E) Difusión peritoneal.

En 29 casos (16,5 %) existían nódulos peritoneales y ascitis en 33 casos (18,8 %).

F) Difusión intraductal.

Explicaría las neoplasias múltiples de las vías biliares que se verían en el 3,3 % de los casos (22). No fue diagnosticado ningún caso en la serie atribuible a este mecanismo. Sin embargo, en 1 caso se comprobó células neoplásicas libres en la V.B.P.

G) Hilio congelado.

Comprende a 14 casos (8 %) representando una entidad anatomoclínica bien definida, que es necesario conocer dadas las dificultades que ocasiona para efectuar una derivación biondigestiva.

H) Diseminación a distancia.

Se comprobó en 4 casos (2,2 %) correspondiendo a aquellos enfermos en que obviamente escapan a toda terapéutica pretendidamente curativa. La topografía de las metástasis fue: pleuropulmonar, 1 caso; ósea, 1 caso; ganglio de Troissier, 1 caso; cerebro, 1 caso.

COMPLICACIONES DEL CANCER DE VESICULA

Las complicaciones encontradas se distribuyen, por orden decreciente de frecuencia, del siguiente modo: fistula biliodigestiva, 8 casos; hemocolecisto, 5 casos; perforación tumoral, 4 casos; obstrucción vesicular, 3 casos; hemoperitoneo, 2 casos; oclusión de duodeno, 2 casos; oclusión de delgado, 2 casos; oclusión de colon, 2 casos; abceso subfrénico, 1 caso; papilla neoplásica, 1 caso. En 13 casos fue la causa que motivó el ingreso.

Queremos insistir que muchas complicaciones atribuidas al neoplasma (colecistitis aguda; angiocolitis, etc.), pueden no responder a él, sino a la litiasis que en un alto porcentaje se encuentra asociada, y por lo tanto no han sido incluidos como tal en la serie.

Todas las colecistitis agudas que se diagnosticaron, excepto en un caso, correspondían a una complicación de la litiasis concomitante, desempeñando el cáncer un papel pasivo o permisivo en el determinismo de la misma.

La perforación vesicular en peritoneo se observó en 4 casos (2,2 %) en todas se generó como consecuencia de una obstrucción vesicular aguda, con ruptura a nivel del cáncer, que en su mayoría correspondía a la forma coloide.

El tipo de fistulas biliodigestivas comprobadas fue: colecistoduodenal, 4 casos; colecistocolónica, 2 casos; biliobiliar, 1 caso; colecistogástrica, 1 caso.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El presente trabajo comprende el estudio y análisis de 175 casos de cáncer de vesícula biliar confirmados histológicamente, diagnosticados y tratados en el H. de C. en el período 1953-1971.

El cáncer vesicular no es tan raro como generalmente se supone. Sería el responsable de 66 casos de muertes anuales en nuestro país, con una incidencia del 2,2 % por 100.000 habitantes. Ocupa el quinto o sexto lugar en las neoplasias del tubo digestivo y representa el 62,8 % de los tumores malignos de las vías biliares extrahepáticas, excluida la ampolla de Vatter. Constituye el 4,5 % de todas las neoplasias.

Cabe esperar un cáncer de vesícula en el 0,5 % de pacientes portadores de litiasis biliar por encima de 60 años; en el 2,8 % de operaciones sobre litiasis biliar se encontrará estadísticamente un cáncer.

El cáncer del colecisto es una típica enfermedad de la mujer, siendo la proporción mujer-hombre en la serie de 5.2:1, respectivamente, presentándose en la séptima década de la vida, con mayor frecuencia.

El 97,1 % de la neoplasia son de estirpe epitelial, correspondiendo 75,4 % a adenocarcinomas y 8,3 % a malpighianos; el resto debe considerarse como rarezas histopatológicas.

En el 61,1 % de los casos fue imposible determinar el origen en el colecisto del cáncer, dado su extensión al diagnóstico; en el resto su distribución fue: fondo 21,1 %, cuerpo 8 %, cuello 9,7 %.

Afección biliar previa se constató en el 76 % de los casos estudiados. La relación litiasis-cáncer segura en el 60,5 % y probable en el 74,7 % de los casos. En el 22 % de vesícula calcificada parcial cabe esperar un cáncer en evolución.

La obstrucción de la V.B.P. y su consecuencia la ictericia no necesariamente significa infiltración neoplásica de la misma, sino que en el 27,5 % responde a otras causas que permiten operaciones pretendidamente curativas. Todo tumor que se acerque a menos de 2 cmts. de la V.B.P. debe interpretarse como que la ha infiltrado.

La etiología del cáncer vesicular permanece obscura.

La difusión tumoral se realiza fundamentalmente por vía linfática, progresión directa y/o venosa. Al momento del diagnóstico, el 59,4 % tenía difusión ganglionar; 73,6 % invasión de estructuras adyacentes; 2,2 % metástasis distantes.

Las complicaciones constituyen el 16 % de la serie; siendo en el 7,4 % de los casos el motivo de ingreso.

RESUMEN

Los autores analizan 175 observaciones de cáncer de vesícula biliar, incluyendo un resumen sobre la literatura del tema.

Discuten su incidencia y la relación con otras afecciones biliohepáticas señalando sus caracteres anatomopatológicos.

Finalmente estudian la difusión tumoral y grado de extensión neoplásica al diagnóstico.

RÉSUMÉ

Présentation de 175 observations de cancer vésiculaire biliaire, comprenant un résumé sur la littérature du thème.

Discussion sur son incidence sur d'autres affections bilio-hépatiques et sur ses rapports avec celles-ci.

On signale ses caractéristiques anatomopathologiques.

Etude de la diffusion tumorale et du degré d'extension néo-plasique au cours du diagnostic.

SUMMARY

Case material includes 175 cases of gall bladder cancer and a summary of existing literature on the subject.

Its incidence and relation with other bilio-hepatic diseases is discussed.

Anatomopathological characteristics are discussed.

Tumoral diffusion and degree of neoplastic extension at time of diagnosis, is studied.

BIBLIOGRAFIA

- ABEL, M. R. Diseases of the gallbladder: Their Nature and Classification. *Canad. Med. Ass. J.* 72: 565, 1955.
- ACKERMAN, L. V. y DEL REGATO, J. A. Carcinoma of the gallbladder. In: *Cancer. Diagnosis, treatment and prognosis*. 3erd. Edition. C. V. Mosby Co., Saint Louis, 1962.
- ARNER, D. and VON SCHREEB, T. Carcinoma of the gallbladder. *Acta Chir. Scand.*, 116: 477, 1959.
- BAGNOLI, S. L'adenocarcinoma della cistifela nel suo profilo anatomico e nel contributo alla dottrina della metaplasia. *Arch. de Vecchi Anat. Pat.*, 23: 1027, 1955.
- BAIÑ, G. O., ALLEN, P. B. R., SILBERMANN, O. and KOWALEWAKI, K. Inductions in Hammers of Biliary Carcinoma by Intracholecystic methylcholanthrene Pellets. *Cancer*, 19: 93, 1959.
- BERTRAND, I., COUINAUD, C. et KANOVI, F. Epithelioma "in situ" de la vesicule biliaire. *Press. Med.*, 62: 1429, 1954.

7. BOSSART, P. A., PATTERSON, A. H. and ZINTEL, H. A. Carcinoma of the gallbladder. A report of seventy-six cases. *Amer J. Surg.*, 103: 366, 1962.
8. BURDETTE, W. J. Carcinoma of the gallbladder. *Ann. Surg.*, 145: 832, 1957.
9. CHANDLER, J. and FLETCHER, W. S. A clinic study of primary carcinoma of the gallbladder. *Surg. Gynec. Obstet.*, 117: 297, 1963.
10. CHEVREL, B. y CHEVREL, J. P. Cáncer de la vesícula biliar. *Pres. Med.*, 79: 2377, 1971.
11. COMFORT, M. W., GRAY, H. K. and WILSON, J. M. The silent gallstone. A ten to twenty year follow-up study of 112 cases. *Ann. Surg.*, 128: 931, 1948.
12. COOKE, J., JONES, F. A. and KEECH, M. K. Carcinoma of the gallbladder. A statical study. *Lancet*, 2: 585, 1953.
13. CORWILL, C. M. and CLARKE, R. Vicarions calcification involving the gallbladder. *Ann. Surg.*, 149: 267, 1959.
14. COWLEY, L. L. Carcinoma of the gallbladder following cholecystostomy. *Amer. Surg.*, 30: 474, 1964.
15. DEBRAY, C., HARDOVIN, J. P., PAOLAGGI, J. A. et MARCHE, C. Les cancers primitifs de la vésicule biliaire. Données cliniques et évolutives á propos de 52 Obs. *Arch. Mal. Appar. Dig.*, 54: 5, 1965.
16. DERMAN, H., GERBARG, D. S., KELLY, J. H., PAUKER, S. and SINGER, J. Are gallstone and gallbladder carcinoms related. *JAMA*, 176: 450, 1961.
17. DESFORGES, G., DESFORGES, J. and ROBBINS, S. L. Carcinoma of the gallbladder. An attempt at experimeted production. *Cancer*, 3: 1088, 1950.
18. DIAZ, S. I. Cancer primitif de la vésicule biliaire (Etude de 40 cas). *J. Chir.*, 85: 447, 1963.
19. DONHAUSER, J. L. Primary carcinoma of the gallbladder. *Arch. Surg.*, 77: 918, 1958.
20. DONY, A. et DESCHREYER, M. Le cancer de la vésicule biliaire. *Acta Gastroenterol. Delg.*, 32: 575, 1968.
21. ETALA, E. Cáncer de la vesícula biliar. *Pres. Med. Arg.*, 54: 1479, 1967.
22. FAHIM, R. B., Mc. DONALD, J. R., RICHARDS, J. C. and FERRIS, D. O. Carcinoma of the gallbladder: A study of the cuotes of spread. *Ann. of Surg.*, 156: 144, 1962.
23. FILGUEIRAS, J. L. Cáncer de la vesícula biliar. Tesis de doctorado. 1966. Inédito.
24. FORTNER, J. G. The experimental induction of primary carcinoma of the gallbladder. 8: 688, 1955.
25. FORTNER, J. G. and NORBIS, W. P. Determination of the radioactivity obtained from cases of gallbladder cancer. *Cancer*, 8: 687, 1955.
26. FRAISSE, H. et HUSSEINI, M. La Dégénérecense de la vésicule lithiasique, a propos d'une statistique médico-chirurgicale de 197 cas. *J. Med. Lyon*, 35: 121, 1954.
27. FRANK, S. A. and SPJUT, H. J. Imnaparent carcinoma of the gallbladder. *Amer. Surg.*, 33: 367, 1967.
28. GLEN, F. and HAYS, D. M. The scope of Radical Surgery in the treatment of malignant tumors of the extrahepatic biliary tract. *Surg. Gynec. Obstet.*, 99: 529, 1954.
29. GRADISAR, I. and KELLY, Th. Primary carcinoma of the gallbladder. *Arch Surg.*, 100: 232, 1970.
30. HARCY, M. A. and VOLK, H. Primary Carcinoma of the gallbladder. A ten Review. *Am. J. of Surg.*, 120: 800, 1970 (diciembre).
31. HOLMES, L. S. and MARCK, J. B. D. Carcinoma of the gallbladder. *S.G.O.*, 133: 561, 1971
32. KARWOSKI, A., RYBALZEK, B. y SYNOWIZOZKA, E. Cáncer de la vesícula biliar. *Klin. Chir. Am. Warszawa. Pol. Tye. Ick.*, 24: 799, 1969.
33. LITWIN, M. S. Primary carcinoma of the gallbladder. A review of 78 patients. *Arch Surg.*, 95: 236, 1967.
34. LOUBEJAC, A. M. y ZITO, P. Cáncer de la vesícula biliar y del confluente hepatocístico. *Bol. Soc. Cir. del Urug.*, 16: 335, 1945.
35. MARCHE, C., LAUMONIER, R., MARTIN, E. et DEBRAY, C. Le cancer primitif de la vésicule biliaire. Données anatomopathologiques á propos de 52 observations. *Arch. Mal. Appar. Dig.*, 54: 25, 1965.
36. MARSHALL, S. F. and O'DONNELL, B. Primary carcinoma of the gallbladder. *Amer. Surg.*, 23: 1040, 1957.
37. MILNER, L. R. Cancer of the gallbladder. Its relationship to gallestones. *Amer. J. Gastroent.*, 39: 480, 1963.
38. OCHSNER, S. F. and OSCHNER, A. Neoplasma of the gallbladder: Diagnosis and surgical implications. *Ann. Surg.*, 151: 630, 1960.
39. ORR, K. B. Carcinoma of the gallbladder 24 years after cholecystostomy. *Med. J. Australia*. 1: 875, 1971.
40. PALLETEE, V., HARRINGTON, R. W. and PALLETTE, E. L. Carcinomas of the extrahepatic biliary sistem. *Amer. Surg.*, 29: 719, 1963.
41. PEMBERTON, R., BAUGH, D. and STROLL, J. Surgical significance of carcinoma of the gallbladder. *Am. J. of Surg.*, 122: 381, 1971.
42. PERSON, D. A. Carcinoma of the gallbladder presenting as acute cholecystitis and leading to a missed Clinical and pathologic diagnosis. *Amer. J. Surg.*, 108: 95, 1964.
43. PRADINES, J. C. Tumores malignos de vesícula y canales biliares extrahepáticos. Tesis de Adscripción de cirugía. Montevideo, 1957.
44. PRADINES, J. Anatomía patológica de los tumores malignos epiteliales de la vesícula biliar y de las vías biliares extrahepáticas. *Anal. Fac. Med.*, 49: 103, 1964.
45. RAM, M. D. Carcinoma of the gallbladder. *Surg. Gynec. Obst.* 132: 1044, 1971.
46. RIVKIN, L. M. Carcinoma of gallbladder. Reports of fifty-two operative cases and resume of the literature. *Arch. Surg.* 70: 128, 1955.
47. ROBERSTON, W. A. and CARSISLE, B. B. Primary carcinoma of the gallbladder. Review of fifty-two cases. *Amer. J. Surg.*, 113: 738, 1967.
48. RUSSELL, P. W. and BROWN, CH. Primary carcinoma of the gallbladder. Report of 29 cases. *Ann. Surg.*, 132: 121, 1950.
49. SARROCA, J. L. y ROLDAN, A. Cáncer primitivo de la vesícula biliar. *Bol. Soc. Cir. del Urug.*, 11: 432, 1940.
50. SAOYER, C. D. and MINNIS, J. F. Primary carcinoma of the gallbladder. *Amer. J. Surg.*, 91: 99, 1956.

51. SIMARD, C., GEORGE, P., CAULET, T. et DIEBOLD, J. Les mélanomes malins de la vésicule biliaire. Rapport de deux cas. *J. Chir. (Paris)*, 92: 51, 1966.
 52. SOTO BLANCO, J. Neoplasma doble de las vías biliares. *Bol. Soc. Cir. Urug.*, 5: 290, 1934.
 53. STROHL, E. L., DIFFENBAUGH, W. G. and ALEMANDER, R. W. Carcinoma of the gallbladder. *Arch. Surg.*, 70: 772, 1955.
 54. STRAUCH, G. D. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surgery*, 47: 368, 1960.
 55. SUIFFET, W. Hialocalcinosis de la vesicula biliar. *Cir. Urug.*, 40: 229, 1970.
 56. SUIFFET, W. R. Litiasis y cáncer de la vesícula biliar. *Bol. Cir. Urug.*, 16: 389, 1945.
 57. TRAGERMAN, L. J. Primary carcinoma of the gallbladder, review of 173 cases. *Calif. Med.*, 78: 431, 1953.
 58. ULIN, A. W., WAGNER, S. and GAMBESCIA, J. M. Carcinoma of the gallbladder. A significant complication of choletithiasis in the older patient. *Amer. J. Gastroenter.*, 36: 164, 1961.
 59. VAITINEN, E. Carcinoma of the gallbladder, a study of 390 cases diagnosed in Finland 1953-1967. *Ann. Chir. et Gin.*, 59: 168, 1970.
 60. WARREN, K. W., HARDY, K. L. and O'ROURKE, M. G. E. Primary neoplasia of the gallbladder. *Surg. Gynec. Obstet.*, 126: 1036, 1968.
 61. WOLMA, F. J. and LINCH, J. B. Papillary carcinoma of the gallbladder: The importance of lymph node dissection in early cases. *Arch. Surg.*, 83: 57, 1961.
-