

# Hallazgos Patológicos en Colectectomias Realizadas en el Hospital Universitario Ramón González Valéncia de Bucaramanga entre 1999 y 2002

Ernesto García Ayala<sup>1</sup>, Diego Andrés Rodríguez Rangel<sup>2</sup>, Nubia Elisa Prada Ascencio<sup>3</sup>.

Las vías biliares constituyen uno de los principales sitios de localización de la patología abdominal siendo muy diversas las posibilidades diagnósticas. En el presente estudio se revisaron todos los informes de patología quirúrgica del HURGV entre 1999 y 2002. Se encontraron 643 registros en los cuales se incluía la vesícula biliar, 74% de sexo femenino; se obtuvo la edad de los pacientes en el 73.8% encontrando un promedio de 45.7 años. Se encontraron hallazgos de colecistitis en el 96.7%, predominantemente inflamación crónica reagudizada. En el 70.1% de las vesículas se encontraron cálculos. Se presentó colecistitis complicada en el 16.5% de los casos. La prevalencia de neoplasias de la vía biliar fue del 3% (n=19), de estas el 84.2% (n=16) correspondían a neoplasias malignas, todas de tipo adenocarcinoma, el promedio de edad de los pacientes con adenocarcinoma fue 70.1 años y fue más frecuente en el sexo femenino (93.8%). En una proporción cercana a la mitad de los casos (43.8%) se encontraron cálculos, solo 1.55% de las vesículas litiasicas contenían una neoplasia. Esta revisión aporta estadísticas locales sobre la patología biliar y deja abierta la posibilidad de emprender estudios para correlacionar los hallazgos patológicos con la presentación clínica de la enfermedad. *Salud UIS 2006;38:108-113*

**Palabras clave:** Vesícula biliar, colecistitis, colelitiasis, cáncer de vesícula.

The gallbladder constitutes one of the main places of localization of the abdominal pathology being very diverse the diagnosis possibilities. In this study all the reports of surgical pathology of the HURGV were revised between 1999 and 2002. They were 643 registrations in which the gallbladder was included, 74% were woman; the patient's age was obtained in 73.8% finding a 45.7 year-old average. They were inflammation in 96.7%, predominantly inflammation sharpen chronic. In 70.1% of the gallbladder they were calculations. Gallbladder inflammation was complicated in 16.5% of the cases. The prevalence of cancer of the gallbladder was of 3% (n=19), of these 84.2% (n=16) they corresponded to wicked cancer, all of ademomatous type, the average of the patients' age with ademomatous cancer was 70.1 years and it was more frequent in the woman (93.8%). In a near proportion halfway the cases (43.8%) they were calculations, single 1.55% of the gallbladder with calculation contained a cancer. This revision contributes local statistics on the pathology of gallbladder and leaves open the possibility to undertake studies to correlate the pathological discoveries with the clinical presentation of the illness. *Salud UIS 2006;38:108-113*

**Key words:** Gallbladder, gallbladder inflammation, gallbladder cancer, Cholelytiasis.

## INTRODUCCIÓN

Las vías biliares constituyen uno de los principales sitios de localización de la patología abdominal; las posibilidades son diversas y van desde alteraciones asintomáticas con poca implicación clínica hasta los trastornos neoplásicos con muy mal pronóstico.

Se estima que en promedio el 20%<sup>1-4</sup> de la población presenta litiasis biliar, existiendo variaciones significativas según los estudios y las características del grupo poblacional analizado. La mayoría de estos individuos permanecen asintomáticos a lo largo de la vida y el riesgo de manifestar síntomas varía entre 1 y 2.3% anual, con un riesgo acumulado de 10 a 33% en 15 a 20 años<sup>4-7</sup>. Según los hallazgos microscópicos de los

1 Médico Patólogo, Profesor Titular Departamento de Patología, Universidad Industrial de Santander – Hospital Universitario de Santander (antiguo Hospital Universitario Ramón González Valencia)

2 Médico y Cirujano, Universidad Industrial de Santander. Medico Hospital Ismael Darío Rincón de ECOPETROL S.A., Barrancabermeja

3Residente de Segundo Año de Cirugía General Universidad Industrial de Santander – Hospital Universitario de Santander.

**Correspondencia:** Dr García, Dirección del Departamento de Patología, Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander. E-mail: deppat@uis.edu.co

especímenes extraídos, generalmente la presencia de cálculos en la Vesícula Biliar (VB) causa cambios inflamatorios crónicos y por alguna razón no bien establecida, finalmente desencadena efectos obstructivos o inflamación aguda que hace manifiesta la enfermedad<sup>2,8-10</sup>. Aunque la patología inflamatoria constituye la principal causa de colecistectomía<sup>5</sup>, es posible encontrar diversas alteraciones no solo antes del momento quirúrgico sino durante y después del mismo. Las neoplasias de las vías biliares son de presentación rara, pero constituyen la quinta causa de cáncer del tracto gastrointestinal y pueden encontrarse entre 0.2 a 5% de los pacientes sometidos a colecistectomía<sup>11,12</sup>. Generalmente se detectan en forma tardía o incluso en forma insospechada durante una intervención de rutina; este retraso en el diagnóstico empeora el pronóstico para el paciente<sup>12-16</sup>.

El objetivo de este estudio es describir los hallazgos patológicos en los especímenes, resultado de colecistectomías realizadas en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga (Colombia) en un periodo de 4 años.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron en total 18623 reportes de patología quirúrgica realizados entre el 1 de enero del 1999 y el 31 de diciembre de 2002 y se incluyeron para el análisis todos los informes de los especímenes que incluían la VB; no se excluyó ningún informe. Para el procesamiento y el análisis de los datos se utilizó Epi Info versión 6.04<sup>a</sup>. Este es un estudio observacional descriptivo y la recolección de la información se realizó en forma retrospectiva.

Los informes de patología aportaban información respecto a la edad y sexo de los pacientes; no se revisaron las historias clínicas por lo que se carece de esta información. Las variables tenidas en cuenta fueron presencia y tipo de inflamación, litiasis, descripción de los hallazgos microscópicos, complicaciones macroscópicas, neoplasias y sus características y comentarios quirúrgicos respecto al mecanismo de lesión en los casos de colecistectomía por trauma. Se realizó análisis de frecuencia para cada una de las variables y análisis bivariado teniendo en cuenta las relaciones significativas según la literatura revisada.

En los casos de colecistitis, se definieron las fases inflamatorias según el infiltrado inflamatorio y otras características microscópicas. Los criterios

histopatológicos que se tuvieron en cuenta para la anterior clasificación fueron para la Colecistitis Aguda (CA), edema de la pared del órgano, infiltrado leucocitario de predominio polimorfonuclear neutrófilo, congestión vascular y microvascular, presencia de colonias bacterianas y formación de abscesos y áreas de necrosis gangrenosa<sup>17</sup>. Para el caso de la Colecistitis Crónica (CC) se consideró engrosamiento de la pared, infiltrado leucocitario de predominio linfocitario, plasmocitario y de macrófagos inmersos en una matriz fibrosa de predominio subseroso; de igual forma se observa senos de Roquitansky Aschoff (criptas de pliegue mucoso incluidas en la pared del órgano). Cuando se encontraban hallazgos de CA inmersos en una matriz de inflamación crónica se consideró el diagnóstico de Colecistitis Crónica con Reactivación Aguda (CCRA)<sup>17</sup>.

Se consideró colecistitis complicada los casos en los cuales se encontró gangrena, perforación, piocolecisto, enfisema de la pared, o perforación con fistulas colecistoentéricas. En los casos de Neoplasias de la Vesícula Biliar (NVB), se tuvo en cuenta el patrón histopatológico y las características macro y microscópicas de la misma.

Los datos recolectados durante el estudio fueron usados únicamente para propósitos de la investigación y se mantuvo la información como confidencial; bajo estas condiciones no existe riesgo para los pacientes y no se viola la privacidad de la historia clínica.

## RESULTADOS

Del total de informes revisados se encontraron 643 registros en los cuales se incluía la VB, 74% (n= 476) de sexo femenino; se obtuvo la edad de los pacientes en el 73.8% encontrando un promedio de 45.7 años (4 – 93 años). El examen patológico de la pieza quirúrgica definió hallazgos inflamatorios en el 96.7%, el tipo de inflamación predominante era CCRA como se muestra en la tabla 1; los hallazgos microscópicos más frecuentes y su distribución según la clasificación de la colecistitis se muestran en la tabla 2. Concordante con la historia natural

Tabla 1. Distribución porcentual del tipo de inflamación.

TIPO DE INFLAMACION	n	%
Crónica reagudizada	470	75,6
Crónica	131	21,1
Aguda	18	2,9
Subaguda	3	0,5

de la patología vesicular, se encontró que al analizar el tipo de inflamación de acuerdo al grupo etáreo, los hallazgos exclusivamente agudos son más prevalentes en edades menores y los crónicos en pacientes mayores<sup>7,32</sup>.

En el 70.1% (n= 471) de las VB se encontraron cálculos y de estos especímenes sólo en el 0.66% (n= 3) no se evidenció inflamación (2 casos con neoplasia vesicular y un caso de colecistectomía simultánea a biopsia hepática por cirrosis). Según la descripción del patólogo la composición principal de los cálculos era de tipo mixto (47.2%), seguidos por los de colesterol (38.1%) y por último de pigmento biliar (14.6%).

Debido a la falta de datos clínicos es difícil estimar la frecuencia real de colecistitis acalculosa, sin embargo, de los 192 especímenes que no contenían litos el 33.8% llegaron cerrados al examen macroscópico por el patólogo, lo que permite inferir una prevalencia de colecistitis

acalculosa de al menos el 10.5%, siendo más frecuente en mujeres (70.8%), con un promedio de edad global de 46.1 años. Contrario a lo esperado, 96.9% de estos casos tenían hallazgos de inflamación crónica; uno de los casos correspondía a una paciente en estado de embarazo con 32 semanas de gestación.

Se presentó colecistitis complicada en el 16.5% de los casos, la distribución por grupo etáreo se muestra en la figura 1. El tipo de complicación más frecuente fue la colecistitis gangrenada (11.8%), seguido del piodocolecisto (9.2%), perforación (1.9%) y fístula (0.6%). Entre otros hallazgos se describen 2 casos de hidrocolecisto y un caso de adenomiosis, no se encontró ninguna colecistitis enfisematosa, xantogranulomatosa o vesícula en porcelana. Se encontraron 10 casos de colecistitis escleroatrófica. Las complicaciones fueron más frecuentes en los casos de CCRA (89.62% de las complicaciones correspondía a este tipo de inflamación, p=0.001).

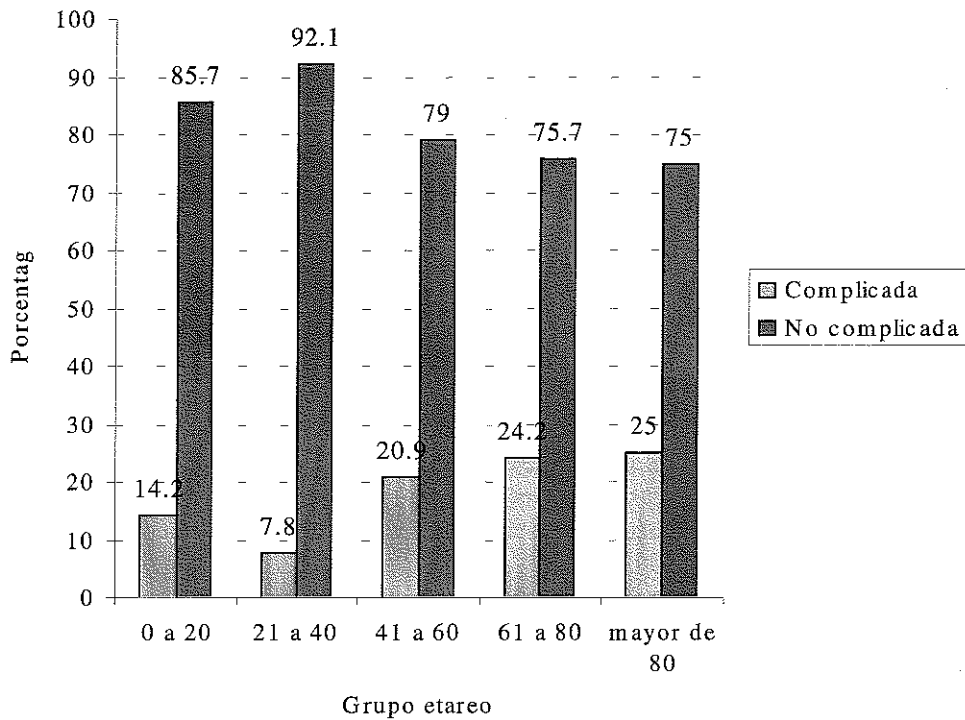
Tabla 2. Descripción de hallazgos microscópicos según el tipo de inflamación\*.

Hallazgo Microscópico	Tipo de inflamación			
	Crónica n = 131 (%)**	Crónica reagudizada n = 470 (%)	Subaguda n = 3 (%)	Aguda n = 18 (%)
Infiltrado leucocitario				
Neutrófilos	3 (2.3)	89 (18.9)	-	16 (88.9)
Mononucleares	105 (80.1)	92 (19.6)	-	-
Eosinófilos	1 (0.8)	7 (1.5)	3 (100)	-
Mixto	8 (6.1)	270 (57.4)	-	2 (11.1)
Hemorragia	38 (29)	193 (41.1)	1 (33.3)	11 (61.1)
Fibrina	1 (0.8)	71 (15.1)	-	8 (44.4)
Exudado purulento	1 (0.8)	79 (16.8)	-	8 (44.4)
Colonias bacterianas	-	30 (6.4)	-	7 (38.9)
Senos Rokitanski A.	81 (61.8)	353 (75.1)	1 (33.3)	4 (22.2)
Fibrosis	112 (85.5)	430 (91.5)	1 (33.3)	4 (22.2)
Hipertrofia de la muscular	103 (78.6)	421 (89.6)	2 (66.6)	3 (16.7)
Calcificaciones	4 (3.1)	2 (0.4)	-	1 (5.6)
Atrofia de la mucosa	46 (35.1)	159 (33.8)	-	2 (11.1)
Necrosis tisular	4 (3.1)	98 (20.9)	-	9 (50)
Ulceración de la mucosa	21 (16)	245 (52.1)	-	11 (61.1)
Colesterosis	12 (9.2)	48 (10.2)	1 (33.3)	2 (11.1)
Metaplasia	-	5 (1.1)	-	-
Barro biliar	8 (6.1)	24 (5.1)	-	-

\*Para clasificar el tipo de colecistitis se tuvo en cuenta el diagnóstico final emitido por el patólogo.

\*\*La frecuencia porcentual en cada casilla corresponde a la frecuencia del hallazgo según el tipo de inflamación.

Figura 1. Distribución porcentual de colecistitis complicada según grupo etareo.



La prevalencia de NVB encontrada en el total de especímenes analizados fue del 3% (n=19), de estas el 84.2% (n=16) correspondían a neoplasias malignas (Cáncer de la Vesícula Biliar-CVB) todas de tipo adenocarcinoma; un caso correspondía a un adenoma tubulopapilar pedunculado y los otros dos casos a pólipos (uno de poliposis hiperplásica múltiple y un pólipo de colesterol). El promedio de edad de los pacientes con adenocarcinoma fue 70.1 años (48 a 88 años), más frecuente en el sexo femenino (93.8%). En una proporción cercana a la mitad de los casos (43.8%) se encontraron cálculos, sin embargo, no contamos con datos sobre el estado de la vesícula al momento del examen (cerrada o abierta). Haciendo el análisis inverso, solo 1.55% de las vesículas litiasicas contenían una neoplasia. Independiente del hallazgo de litiasis vesicular se encontraron hallazgos inflamatorios en el 56.3% de las vesículas con CVB, estando presente en todos los casos inflamación crónica y en 66% cambios de reagudización.

El patrón morfológico predominante de los adenocarcinomas fue la variante infiltrante (81.2%), el porcentaje restante (18.8%) correspondía a patrón fungiforme; histológicamente el 62.5% de las neoplasias tenían un patrón moderadamente diferenciado y las restantes eran indiferenciados. La localización principal de la neoplasia fue el cuerpo de la VB (81.2%) y el tamaño promedio fue 2.8 centímetros (1-8 centímetros); la mayoría

de las neoplasias malignas invadían la totalidad de las capas de la vesícula (93.6%); sin embargo, solo en uno de los casos esta invasión era evidente macroscópicamente. Se encontraron 2 casos de resección simultánea de tumor de Klastkin, en uno de los cuales se encontró un adenocarcinoma de la VB y en el otro un adenoma.

Del total de colecistectomías 19 se realizaron por algún tipo de trauma externo, 11 casos por herida por arma de fuego y 8 por arma cortopunzante, el promedio de edad de estos pacientes fue 23.5 años (17 a 40 años) con predominio del sexo masculino (5.3:1). Ninguna de estas VB contenían cálculos, se presentaron hallazgos de colecistitis en 47.5% de estos casos, la mitad con signos inflamatorios agudos (55.5%); ninguna de las VB estaba perforada o presentaba complicación alguna.

### DISCUSIÓN

Al igual que se describe en la mayoría de los artículos revisados<sup>1-8,10,17,21,26,32</sup>, el principal hallazgo morfológico en las piezas quirúrgicas fue la inflamación de tipo crónico con cambios de reactivación aguda; lo anterior generalmente va ligado a la presencia de cálculos en la VB<sup>8,10</sup>, como en esta serie, en la que cerca del 99% de las vesículas litiasicas tenían signos histopatológicos de inflamación. Tales hallazgos son explicados por la teoría

según la cual, más que un desencadenante específico para la enfermedad biliar existen múltiples factores que confluyen para dar origen a la formación de cálculos, los cuales perpetúan el proceso inflamatorio en forma progresiva y finalmente desencadenan obstrucción al drenaje biliar produciendo cambios inflamatorios agudos<sup>4,10,18</sup>. Un hallazgo llamativo en los casos clasificados como CA (2.9%) de esta serie, fue encontrar en casi la cuarta parte signos inflamatorios indicativos de proceso inflamatorio crónico como son la presencia de fibrosis, hipertrofia de la muscular, atrofia de la mucosa y senos de Rokitnky Aschoff<sup>17</sup>. (ver tabla 1).

Un aspecto llamativo de la CA ha sido su presentación en ausencia de cálculos; una de las debilidades de nuestra revisión es la carencia de datos clínicos, específicamente, respecto a análisis previos a la cirugía o a los datos de la misma los cuales serían útiles para estimar la prevalencia real de colecistitis acalculosa. Sin embargo, con la aproximación realizada se encontraron datos similares a los reportados en la literatura, según la cual se describe en promedio un 5 a 20 % en la población adulta y hasta un 50% en los niños<sup>1,8,19,20</sup>. No se encontró información suficiente respecto a la CC acalculosa, sin embargo es llamativo que en este caso la mayoría de las vesículas alitiásicas tenían signos de inflamación crónica, lo cual no corresponde con las etiologías más frecuentes descritas para esta entidad<sup>12,8,20-23</sup>.

Generalmente la CA se trata de una entidad benigna con morbimortalidad baja; en promedio la mortalidad general se calcula entre 0 a 5%, con oscilaciones según el grupo etáreo y la presencia de complicaciones, llegando hasta 66% en colecistitis gangrenada y perforada<sup>5,8,9</sup>. En el grupo estudiado la tasa de complicaciones es relativamente alta en comparación con la población descrita por Bedirli<sup>9</sup>, en la que se reporta una frecuencia de 7.1% de colecistitis gangrenada, 6.3% de pirocolecisto, 3.3% perforaciones de la VB y 0.5% de colecistitis enfisematosa.

Un aspecto controversial ha sido la relación entre cálculos en la VB y las neoplasias malignas de la misma, constituyéndose incluso para algunos autores en una justificación para la realización de colecistectomía en pacientes asintomáticos<sup>5</sup>; sin embargo, como se confirma con los datos encontrados en esta serie, mientras que la presencia de cálculos es muy frecuente en las VB con cáncer, éste último se encuentra en menos del 5% de las vesículas litiasicas<sup>12</sup>. Algunos factores adicionales como el tamaño del cálculo, la asociación familiar y el hallazgo de otras alteraciones inflamatorias o anatómicas simultáneas en las vías biliares, se han propuesto como

relevantes para aumentar la relación entre litiasis y neoplasia<sup>5,7,24,25</sup>.

Aunque la frecuencia de CVB en pacientes sometidos a cirugía de las vías biliares oscila entre 0.2 y 5%, aceptándose en promedio 1%, ésta depende del tipo de población estudiada<sup>12,26</sup>. La prevalencia encontrada en esta revisión fue del 3% del total de colecistectomías, lo cual es un valor significativo, aunque no tan alto como la población Chilena, en la cual se llega a considerar el CVB un problema de salud pública<sup>27</sup>. El tipo más frecuente de CVB es el adenocarcinoma siendo el carcinoma papilar es el de mejor pronóstico<sup>11,13,28</sup>; aunque en esta serie solo se encontraron neoplasias de tipo adenocarcinoma, se han descrito otros tipos de neoplasia en el órgano como el tumor carcinoide primario, melanomas, sarcomas, carcinomas indiferenciados, escamocelulares y tumores mesenquimales, los cuales en conjunto representan menos del 5% de los tumores malignos de la VB<sup>11,13,16,29</sup>.

Una de las características del CVB, es el diagnóstico en estadíos avanzados<sup>12,13,30,31</sup>; en los casos de esta serie la mayoría se trataban de neoplasias infiltrantes, sin embargo, debido a las características del estudio no es posible determinar el estadio de estos tumores (clasificación TNM). Es llamativo el hallazgo de dos tumores simultáneos con localización en la VB y en la confluencia de los conductos biliares; con los datos obtenidos, no es posible determinar si se trataba de tumores sincrónicos o una misma neoplasia con focos multicéntricos.

En conclusión, esta revisión aporta estadísticas locales sobre la patología biliar que difieren poco de lo aceptado en la literatura revisada, aporta datos interesantes sobre la prevalencia local de NVB y deja abierta la posibilidad de emprender estudios para correlacionar los hallazgos patológicos con la presentación clínica de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Gladden D. Colecistitis. E-medicine 2004 (citado en octubre 4 de 2004). Available from URL://http://www.emedicine.com.
2. Yakshe P. Biliary Disease. E-medicine 2004 (citado en octubre 4 de 2004). Available from URL://http://www.emedicine.com.
3. Konikoff F. Gallstones, Approach to Medical Management. Medscape (citado el 4 de octubre de 2004). Available from URL://http://www.edscape.com.

4. Johnston D, Kaplan M. Pathogenesis and Treatment of Gallstones. *NEJM* 1993; 328(6):412-21.
5. Mercado MA. Colecistitis la expansionn de un concepto y sus implicaciones. *Cir Ciruj* 2002; 70:303-4.
6. Ahmad M. Cholecystitis: Differential Diagnosis of Gallstone-Induced Complications. *South Med J* 2000; 93(3):261-4.
7. Zubler J, Markowski G, Yale S, Graham R, Rosenthal T. Natural History of Asymptomatic Gallstones in Family Practice Office Practices. *Arch Fam Med* 1998; 7:230-3.
8. Khan AN, Macdonald S. Acute Cholecystitis. *E-medicine* 2004 (citado en octubre 4 de 2004). Available from URL://<http://www.emedicine.com>.
9. Bedirli A, Sakrak O, Sozuer EM, Kerek M, Guler I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(41):1275-8.
10. Nakeeb A, Comuzzie A, Martin L, Sonnenberg G, Swartz-Basile D, et al. Gallstones: Genetics Versus Environment. *Annals of Surgery* 2002; 235(6):842-9.
11. Michel M. Gallbladder Tumors. *E-medicine* 2004 (citado en octubre 4 de 2004). Available from URL://<http://www.emedicine.com>.
12. Cortés A, Botero MP, Carrascal E, Bustamante F. Carcinoma insospechado de la vesícula biliar. *Colombia Médica* 2004; 35(1)123-6.
13. Groen P, Gores G, LaRusso N, Gunderson L, Nagorney D. Biliary tract cancers. *NEJM* 1999; 341(18):1368-78.
14. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Nishihara K, Takashima M, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1997; 84(2):200-4.
15. 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(4)326-31.
16. Chao TC, Greager JA. Primary carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol*. 1991 Apr;46(4):215-21.
17. Cotran R, Kumar V, Robbins S. Liver and gallblader, *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. New York: B. Saunders Company, 1999: 977-91.
18. Donovan JM. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(1):75-97.
19. Imamoglu M, Sarihan H, Sari A, Ahmetoglu A. Acute acalculous cholecystitis in children: Diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg* 2002; 37(1):36-9.
20. Batra V, Jocelyn Y, Asmar B. Staphylococcal Acalculous Cholecystitis in a Child. *South Med J* 96(2):206-208, 2003.
21. Stryker SJ, Beal M. Acute cholecystitis and common-duct calculi. *Ann Surg* 1983; 118(9):1654-8.
22. Montiel A, Carrillo C, Flores J. Ascariasis vesicular asociada a hepatitis aguda, Manejo conservador. *Cir Ciruj* 2003; 71(4):314-8.
23. Montero J, Sinnott J, Holt D, Lloyd C. Cholecystitis Biliary Cryptosporidiosis: Current Concepts. *Infect Med* 2001; 18(6):305-11.
24. Towfigh S, McFadden DW, Cortina GR, Thompson JE Jr, Tompkins RK, et al. Porcelain gallbladder is not associated with gallbladder carcinoma. *Am Surg*. 2001; 67(1):7-10.
25. Ruso L, Rondan M, Rodríguez G, Mori R, Vercelli J, et al. Colecistitis aguda o cancer de vesícula?. *Cir Uruguay* 1999 ;69:1037.
26. Schuartz S. Vesícula biliar y sistema biliar extrahepático. En: Schwartz S. *Principios de cirugía*. 7ª ed. España: McGraw-Hill Interamericana, 1998:1531-98.
27. Arrollo G. Cáncer de vesícula biliar. *Rev Chil Canc y Hematol* 2000; 10:79 86.
28. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70(6):1493-7.
29. Rizo R, Díaz A, Pérez A, Batista M, Pupo JL. Carcinoma Indiferenciado de la Vesícula Biliar con patrón carcinoide. Presentación de un caso. Presentado en el VI congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica, marzo de 2004.
30. Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, Tsushima K, Ilstrup DM, et al. Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome? *Arch Surg* 1990; 125(2):237-41.
31. Yuman F, William J, Leslie B. Gallbladder Cancer: Comparison of Patients Presenting Initially for Definitive Operation With Those Presenting After Prior Noncurative Intervention. *Ann Sur* 2000; 232(4):557-69.