Rev. Chilena de Cirugía. Vol 54 - Nº 6, Diciembre 2002; págs. 605-610

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Experiencia y resultados del tratamiento de pacientes con cáncer de la vesícula biliar

Drs. CARLOS MANTEROLA D, RENÉ GUTIÉRREZ L, LUIS BUSTOS S, MANUEL VIAL G, SERGIO MUÑOZ N, VIVIANA PINEDA L, OSVALDO FERNÁNDEZ A

Servicio y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico de la Frontera, CIGES, Universidad de La Frontera

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de la vesícula biliar (CaVB) persiste como una neoplasia frecuente, y en general de mal pronóstico. Los tratamientos utilizados hasta la fecha son diversos, pero en general coinciden en la práctica de una resección quirúrgica de aseo, asociado o no a esquemas de neoadyuvancia y adyuvancia, ya sean éstos de quimio y/o radioterapia. Objetivo: Describir los resultados de un protocolo de tratamiento para CaVB en diferentes estadios de la enfermedad. Material y Método: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo para valorar un esquema terapéutico en pacientes con CaVB, realizado entre julio de 1994 y julio de 2000. Se trataron consecutivamente a todos los pacientes colecistectomizados cuyo estudio histológico reveló carcinoma infiltrante de la vesícula biliar y se encontraban en etapas intermedias y avanzadas de la enfermedad. Para ello, se realizó bisegmentectomía parcial de los segmentos IV y V del hígado y linfadenectomía regional, asociada a una adyuvancia con quimioterapia ambulatoria en base a 5-FU y leucovorina (6 ciclos). Con un seguimiento promedio de la serie de 35,6 meses, se valoró evolución, morbilidad, mortalidad operatoria, y supervivencia actuarial. Se realizó un análisis exploratorio descriptivo de los datos y análisis de supervivencia. Resultados: Fueron incluidos en este protocolo 20 pacientes, con una edad promedio de 60,9 años (42-85 años), de los cuales 15 son mujeres (75%). Nivel de invasión: muscular 5 pacientes (25%), subserosa 6 casos (30%), serosa 6 pacientes (30%), y grasa perivesicular 3 casos (15%). La morbilidad de la serie fue de 30%. No hubo mortalidad operatoria. La quimioterapia fue bien tolerada, y sólo un paciente no la completó pues falleció antes. La supervivencia actuarial global de la serie fue de 76,5% a los 60 meses. Conclusiones: El tratamiento realizado es satisfactorio desde el punto de vista de la morbilidad y mortalidad, con una supervivencia actuarial global y por estadio, dentro de rangos aceptables.

PALABRAS CLAVES: ***Cáncer de vesícula biliar, resección hepática, quimioterapia, adyuvancia***

SUMMARY

Gallbladder cancer (GBC) is a frequent neoplasia, with poor prognosis. Different treatments, including surgical resection with or without chemotherapy or radiotherapy have been used. We present the results of a treatment protocol for GBC at different stages. This observational, descriptive and prospective study was undertaken between july 1994 and july 2000. Patients who had undergone cholecystectomy with a biopsy report of infiltrating GBC in intermediate or advanced stage of the disease were included. They were submitted to partial segmentectomy of segments IV and V of the liver and regional lymph node dissection,

Financiado parcialmente por Proyecto DIDUFRO EP 2102.

associated to six courses of chemotherapy (5-FU and leukovorin). The average follow up was 35.6 months. We analyzed the data of morbidity, operative mortality and actuarial survival. The study included 20 patients, 15 of them females (75%), with an average age of 60.9 years (range: 42-85). The tumor invaded up to the muscle layer in 5 patients (25%), the subserosal laver in 6 cases (30%), the serosa in 6 patients (30%) and the fat in 3 cases (15%). The morbidity of this series was 30%. There was no operative mortality. The chemotherapy regime was well-tolerated and only 1 patient did not complete the treatment because he died before its completion. The overall actuarial survival was 76.5% at 60 months. This treatment protocol has low morbidity and mortality rates with overall actuarial survival within acceptable ranges.

KEY WORDS: ***Gallblader cancer, liver resection, chemotherapy, adjuvant therapy***

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la vesícula biliar (CaVB) persiste como una neoplasia frecuente, y en general de mal pronóstico, entre otras razones, pues la resecabilidad suele ser baja debido a que invade por vecindad órganos vitales.[1]

La mayor parte de los pacientes que sobreviven en el largo plazo son sujetos que fueron sometidos a una colecistectomía por colelitiasis, y una neoplasia inaparente o incidental fue hallada posteriormente en el estudio histológico de la pieza operatoria.[2]

La evidencia reportada orienta a que la supervivencia de pacientes con CaVB, es inferior a 60% a los 5 años.[3-5] Esto, indudablemente determina la necesidad de revisar y discutir en forma permanente las diversas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, de modo tal de ofrecer resultados progresivamente superiores a nuestros pacientes. Sin embargo, en términos generales, se puede decir que aquellos sujetos con CaVB cuya invasión compromete sólo la túnica mucosa, se pueden considerar curados con la colecistectomía,[6,7] en casos de invasión de la muscular se ha reportado una supervivencia cercana al 80% a los 5 años,[6,7] y en éstos, no existe aún un consenso respecto de la necesidad de utilizar tratamientos complementarios; en pacientes con invasión de la subserosa, en los que se ha reportado una supervivencia de hasta un 50% a los 5 años,[4,6] parece ser que terapias complementarias serían de mayor utilidad; y para aquellos con compromiso de la serosa y/o del tejido adiposo perivesicular, es discutible la utilidad de terapias complementarias, hecho basado en que en estos casos, es habitual el hallazgo de extensión tumoral a órganos vecinos y metástasis hepáticas al momento de la cirugía, lo que hace prácticamente estéril cualquier intento de tratamiento.[3,5]

De todo esto se desprende, además, que los tratamientos complementarios utilizados hasta la fecha son diversos, pero en general coinciden en la práctica de una resección quirúrgica de aseo, asociada o no a esquemas de neoadyuvancia y adyuvancia, ya sean éstos de quimio y/o radioterapia.[5-10]

El objetivo de este trabajo es describir los resultados de nuestra experiencia en el tratamiento de pacientes con CaVB, sometidos a cirugía resectiva y quimioterapia de adyuvancia en diferentes estadios de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo y prospectivo para valorar un esquema terapéutico en pacientes con CaVB.

Protocolo: Ingresaron a este protocolo, todos los pacientes sometidos a colecistectomía en nuestro Hospital en cuya pieza quirúrgica fue hallado un carcinoma de la vesícula biliar. Una vez confirmada la neoplasia, el espécimen fue mapeado histopatológicamente, para verificar la zona de mayor profundidad de invasión. Aquellos sujetos con invasión hasta la túnica mucosa se consideraron curados con la colecistectomía y no ingresaron al protocolo de estudio. A aquellos pacientes en los que el tumor invadió las túnicas muscular, subserosa y más allá de la subserosa, se les aplicó el siguiente esquema terapéutico: Bisegmentectomía de los segmentos IV y V del hígado, más linfadenectomía regional (grupos intercavoaórtico, coledocoduodenal, retropancreático, pedículo hepático y tronco celíaco). En aquellos pacientes cuya neoplasia fue descubierta tras una colecistectomía laparoscópica, se agregó además, la resección de las cicatrices operatorias (a nivel de la inserción de los trocares, en todos los planos). El estudio preoperatorio se realizó en base a determinación de laboratorio general y de función hepática, electrocardiograma, ecotomografía y TAC abdominal. Una vez practicada la reintervención, se asoció a ésta una adyuvancia con quimioterapia ambulatoria en base a 5-FU y leucovorina (6 ciclos), comenzando el primer ciclo entre la tercera y cuarta semana del postoperatorio.

Criterios de elegibilidad: Todo paciente colecistectomizado (independiente de la vía de acceso

a su colecistectomía), cuyo estudio histológico de la vesícula biliar revelase carcinoma de la vesícula biliar con infiltración hasta las túnicas muscular, subserosa, serosa y tejido adiposo perivesicular, y que en forma consecutiva, fueran tratados en nuestro centro a partir de julio de 1994.

Análisis estadístico: Se aplicó estadística descriptiva, con análisis exploratorio de los datos, cálculo de promedios e intervalos de confianza, y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

En el período analizado (julio de 1994 a julio de 2000), se realizaron 880 colecistectomías por colelitiasis en nuestro Hospital, encontrándose 24 casos de cáncer de la vesícula biliar, lo que arroja una prevalencia de enfermedad en este período, de 2,7%. La distribución según el grado de invasión de la lesión principal se puede resumir en 4 casos de cáncer *in situ* (16,7%), 5 (20,8%) infiltrantes hasta la túnica muscular, 6 (25,0%) hasta la subserosa, 6 (25,0%) hasta la serosa y 3 (12,5%) más allá de la serosa (a partir de este momento, se obviarán casos de cáncer mucoso, pues no recibieron el tratamiento que se describe en este artículo).

Por lo tanto, fueron tratados con este esquema un total de 20 pacientes, 5 de sexo masculino (25%) y 15 de sexo femenino (75%), con una edad promedio total de 60,9 años (42-85 años). La distribución según nivel de invasión de la lesión principal fue la siguiente: hasta la túnica muscular 5 pacientes (25%), hasta la túnica subserosa 6 casos (30%), hasta la serosa 6 pacientes (30%), y hasta la grasa perivesicular 3 casos (15%). Estos parámetros y otras variables clínicas se detallan en la Tabla 1.

Del estudio de las piezas quirúrgicas, destaca el hecho de que en 16 pacientes (80%), no se verificó infiltración del parénquima hepático extirpado; del mismo modo, sólo en un 20% de los casos (4 casos), se constató infiltración de ganglios resecados, hecho que puede observarse con mayor detalle en la Tabla 2.

Dentro del estudio preoperatorio se observó alteración de algunas variables del laboratorio general y de función hepática (recuento de leucocitos, fosfatasas alcalinas y transaminasas), en aquellos pacientes con tumores avanzados e infiltración más allá de la serosa (Tabla 3).

El tiempo quirúrgico promedio de la reintervención fue 287,8 minutos, y el tiempo promedio de estancia hospitalaria postoperatoria fue 6,6 días (Tabla 1).

Con un seguimiento promedio de 35,6 meses, reportamos una morbilidad de 30% (6 casos): un paciente presentó infección del sitio operatorio superficial que cedió con medidas habituales; otro requirió de una reintervención por un coleperitoneo precoz de etiología no precisada; y los otros cuatro pacientes desarrollaron una hernia incisional (a partir del tercer mes de su cirugía). No se registró mortalidad operatoria.

Dos pacientes, ambos portadores de neoplasia infiltrante más allá de la serosa y con metástasis

Tabla 1

NIVEL DE INFILTRACIÓN DE LA LESIÓN PRINCIPAL Y SU RELACIÓN CON ALGUNAS VARIABLES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO (n= 20)

	Nivel de infiltración tumoral									
Variable	*Muscular*		*Subserosa*		*Serosa*		*Más allá*		*Total*	
Sexo	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*
Mujer	5	33,3	4	26,7	5	33,3	1	6,7	15	75,0
Hombre	0	0,0	2	40,0	1	20,0	2	40,0	5	25,0
Grupo sanguíneo										
AB-I	1	100	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,0
A-II	2	22,2	3	33,3	4	44,4	0	0,0	9	45,0
B-III	0	0,0	2	66,7	0	0,0	1	33,3	3	15,0
0-IV	2	28,6	1	14,2	2	28,6	2	28,6	7	35,0
	Promedio ± DE									
Edad (años)	61,8 ± 14,5		61,7 ± 6,7		61,2 ± 8,9		57,0 ± 19,5		60,9 ± 10,9	
Tiempo op. (min.)	296,0 ± 74,0		274,2 ± 110,6		295,0 ± 55,4		286,7 ± 167,7		287,8 ± 90,7	
Hospital (días)	7,2 ± 1,8		6,5 ± 1,8		6,2 ± 2,0		6,7 ± 2,9		6,6 ± 1,9	

Tiempo op: Tiempo quirúrgico.

Hospital (días): Tiempo de hospitalización.

Tabla 2

NIVEL DE INFILTRACIÓN DE LA LESIÓN PRINCIPAL Y SU RELACIÓN CON ALGUNAS VARIABLES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO (n= 20)

Variable	*Nivel de infiltración tumoral*									
	Muscular		*Subserosa*		*Serosa*		*Más allá*		*Total*	
Características del hígado	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*
Normal	3	25,0	3	25,0	5	41,7	1	8,3	12	60,0
Esteatósico	2	25,0	3	37,5	1	12,5	2	25,0	8	40,0
Histología del hígado resecado										
Sin infiltración	5	31,3	5	31,3	6	37,5	0	0,0	16	80
Con infiltración	0	0,0	1	25,0	0	0,0	3	75,0	4	20,0
Infiltración de ganglios resecados										
Sin infiltración	5	31,3	6	37,5	4	25,0	1	6,2	16	80,0
Con infiltración(*)	0	0,0	0	0,0	2	50,0	2	50,0	4	20,0
Superviven. real (meses) *Promedio ± DE*	50,4 ± 23,4		40,2 ± 14,2		34,2 ± 21,2		4,7 ± 1,2		35,6 ± 22,5	

(*): De los pacientes con ganglios positivos e infiltración serosa, la prevalencia de infiltración fue de 1/11 y 5/12 ganglios examinados. Por otro lado, la prevalencia de infiltración linfática en pacientes con cáncer infiltrante más allá de la serosa fue de 5/10 y 6/8 ganglios examinados.
Superviven: Tiempo de supervivencia.

Tabla 3

PARÁMETROS DE LABORATORIO PREOPERATORIOS DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO (n= 20)

Variable (promedio ± DE)	*Nivel de infiltración tumoral*				
	Muscular	*Subserosa*	*Serosa*	*Más allá serosa*	*Total*
Hematíes (10^3)	4328 ± 163	4483 ± 361	4345 ± 130	3890 ± 541	4314 ± 336
Hematocrito (%)	38 ± 2	39 ± 5	39 ± 2	32 ± 5	38 ± 4
Leucocitos totales (mm^3)	8380 ± 1381	6650 ± 2130	8983 ± 930	11500 ± 3659	8510 ± 2410
Plaquetas (10^2)	2564 ± 283	2260 ± 632	2643 ± 455	4037 ± 2242	2718 ± 1027
Bilirrubina total (mg/dl)	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,6	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,8
F. alcalina (U/L)	223 ± 34	198 ± 95	187 ± 47	697 ± 42	276 ± 191
ASAT (U/L)	33 ± 11	24 ± 9	25 ± 11	107 ± 66	39 ± 38
ALAT (U/L)	28 ± 13	27 ± 21	20 ± 11	101 ± 47	36 ± 35
Protrombina (%)	94 ± 7	93 ± 4	95 ± 6	84 ± 14	92 ± 8
PTT (seg.)	33 ± 3	31 ± 3	33 ± 3	34 ± 2	33 ± 3

F: Alcalina: Fosfatasa alcalina.
ASAT: Aspartatoamino transferasa.
ALAT: Alaninoamino transferasa.
PTT: Tiempo de tromboplastina.

hepáticas (una con perforación del tumor al ángulo hepático del colon, y otro con comunicación del tumor a un quiste hidatídico hepático), no alcanzaron a recibir quimioterapia adyuvante. Otro paciente, que también presentaba extensión tumoral más allá de la serosa (grasa perivesicular) sólo recibió tres ciclos de quimioterapia, pues falleció antes de concluir su terapia complementaria. El resto de los sujetos completaron su adyuvancia sin inconvenientes, observándose buena tolerancia a ésta.

La supervivencia actuarial global de la serie a los 60 meses fue de 76,5%, con intervalos de confianza de 95%, de 47,1% y 90,9% (Figura 1), y al analizarla por grupos se constataron las siguientes cifras: pacientes con infiltración muscular, 100% a los 60 meses; con infiltración hasta la subserosa, 75,0% a los 60 meses; con infiltración hasta la serosa 100% a los 60 meses; y con infiltración hasta la grasa perivesicular 0% a los 6 meses (Figura 2).

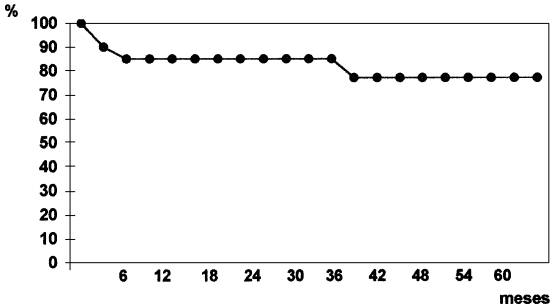

Figura 1. Cáncer de la vesícula biliar. Supervivencia actuarial global de la serie (n= 20).

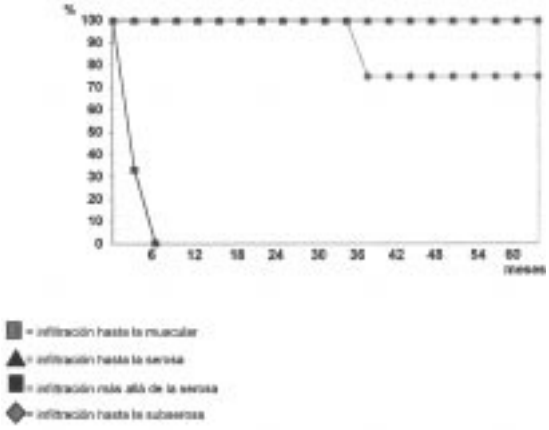

Figura 2. Cáncer de la vesícula biliar. Supervivencia actuarial de la serie según nivel de invasión de la lesión principal (n= 20).

DISCUSIÓN

Las neoplasias inaparentes de la vesícula biliar pueden considerarse como tumores de mejor pronóstico, porque en general la supervivencia reportada para éstos es cercana al 60% a los 5 años.[3-5]

La clasificación basada en el nivel de invasión de la lesión principal en las diferentes túnicas de la vesícula biliar[7,11,12] resulta interesante pues parece ser coherente con el pronóstico de los enfermos, y al mismo tiempo es operativa en términos de oferta terapéutica. Así, se postula que en aquellos sujetos con invasión más allá de la mucosa, la colecistectomía exclusiva se asociaría a la existencia de tumor residual y, por ende, a un detrimento en la supervivencia a largo plazo. La evidencia en este sentido, justifica la aplicación de terapias complementarias, con la idea de mejorar las tasas de supervivencia.

Al analizar las características de nuestra serie, se puede comentar que la variable sexo no fue diferente a lo reportado previamente,[5,7,9,13,14] pues se observó un claro predominio de mujeres. Respecto de la edad, ésta fue similar en los grupos con excepción de aquellos con cáncer avanzado, los que eran en promedio 4 años más jóvenes (hecho llamativo, pues se podría esperar una edad mayor en sujetos con cánceres más avanzados). Estos hechos pueden corresponder a un sesgo de selección, pues la casuística es reducida.

Otro hecho interesante de considerar dice relación con los estudios de laboratorio, los que se vieron significativamente alterados en pacientes con tumores avanzados, debiendo recordar el lector, que éstos además presentaban otras entidades coexistentes (perforación tumoral al colon, rotura a un quiste hidatídico hepático, y otro, una coledocolitiasis residual). El grupo sanguíneo fue en la mayoría de los pacientes A-II y O-IV, lo que no representa un hecho de interés, pues corresponde a la distribución habitual de la población general.

Los tiempos quirúrgicos y de estancia hospitalaria fueron similares para todos los grupos, lo que nos parece lógico, pues en general a todos se les practicó una cirugía similar y evolucionaron en buenas condiciones, con una estancia hospitalaria postoperatoria que consideramos adecuada.

La morbilidad reportada (30%), parece razonable, si consideramos que incluye problemas pesquisados en el postoperatorio inmediato, y otros tardíos. Las series publicadas, en general, no consignan este dato, salvo algunas que mencionan sólo las complicaciones precoces, con tasas que fluctúan entre un 14,5% y 28,6%.[11,14]

Con relación a la supervivencia actuarial global de la serie (76,5% a los 60 meses), se puede mencionar que en general es buena, pero este dato se ha de considerar en forma cuidadosa, pues para este cálculo los pacientes tienen distintos períodos de seguimiento, y porque como mencionamos anteriormente se trata de una serie pequeña. De hecho, al observar la supervivencia por estadio se puede apreciar un hecho llamativo, y es que los pacientes con infiltración hasta la serosa tienen la misma supervivencia actuarial que aquellos con infiltración muscular (100% a los 60 meses), y, por ende, superan a un estadio menos avanzado que es el subseroso (75% a los 60 meses), lo que puede explicarse también por las razones antes mencionadas. Y a éstas, puede agregarse también la baja prevalencia de infiltración tumoral linfática y del parénquima hepático extirpado en la reexploración. Por todo esto, nos parece que esta información se ha de contrastar necesariamente con la supervivencia real expresada en promedio y su desviación estándar (Tabla 2), cálculo que nos otorga una información más cercana a lo esperable.

Aun así, la supervivencia real de los pacientes con CaVB con infiltración hasta la serosa es interesante (34 meses), y esto puede deberse a que se trata de pacientes con un nivel de infiltración marginal, lo que nos lleva a pensar que como todo en medicina, cada paciente debe analizarse en forma independiente, pues factores como éste, sumado a la edad, el estado general, la coexistencia de patología asociada, etcétera, pueden invitar a modificar conductas terapéuticas.

Después de esta experiencia nos parece que en aquellos pacientes con invasión más allá de la serosa, la cirugía no juega ningún rol que no sea quizás el de aseo con el objeto de mejorar la calidad de supervivencia, pues ésta es muy pobre (4,7 meses promedio).

En relación a la colecistectomía laparoscópica, podemos mencionar que 3 de nuestros pacientes fueron primariamente intervenidos de esta forma (2 infiltrantes hasta la muscular y un infiltrante hasta la subserosa). En ellos, las piezas de la reintervención no mostraron evidencias de diseminación (incluyendo los orificios de entrada de los trocares), y los controles clínicos con imágenes no han revelado evidencias de implante o extensión tumoral, a diferencia de lo que se ha reportado por otros grupos de trabajo,[15-18] que incluso explican los posibles mecanismos de siembra (perforación vesicular, escape de aire a presión al momento del retiro de los trocares, etcétera). Aún así, la prevalencia del CaVB nos obliga a extremar las precauciones cuando realicemos una colecistectomía laparoscópica, técnica de elección en el tratamiento de la patología vesicular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shieh CJ, Dunn E, Standard JE: Primary cancer of the gallbladder: A review of a 16 year experience at the Waterbury Hospital Health Center surgical resection. Cancer 1981; 47: 996-9.
2. Donohue J, Nagorney DM, Grant CS *et al:* Carcinoma of the gallbladder: Does radical resection improve the outcome? Arch Surg 1990; 125: 237-41.
3. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto Y: Unapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. Ann Surg 1992; 215: 326-33.
4. De Aretxabala X, Roa Y, Burgos L *et al:* Cáncer de la vesícula biliar inaparente. Rev Méd Chile 1991; 119: 881-5.
5. Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A *et al:* Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder. World J Surg 1994; 19: 758-63.
6. Ouchi K, Suzuki M, Tominaga T, Saijo S, Matsuno S: Survival after surgery for cancer of the gallbladder. Br J Surg 1994; 81: 1655-7.
8. De Aretxabala X, Roa Y, Burgos L et al: Preoperative chemoradiation in the treatment of gallbladder cancer. Am Surg 1999; 69: 241-6.
9. Chijiwa K, Tanaka M: Carcinoma of the gallbladder: An appraisal of surgical resection. Surg 1994; 115: 751-6.
10. Benoist S, Panis Y, Fagniez P: Long term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. AmJ Surg 1998; 175: 118-22.
11. De Aretxabala X, Burgos L, Roa Y *et al:* Cáncer vesicular: Manejo de estadios potencialmente curativos. Rev Chil Cir 1991; 43: 119-203.
12. De Aretxabala X, Roa I, Burgos L *et al:* Gallbladder cancer in Chile. A report on 54 potentially resectable tumors. Cancer 1992; 69: 60-4.
13. Tsukada K, Kurosaki I, Uchida K *et al:* Lymph node spread from carcinoma of the gallbladder. Cancer 1997; 80: 661-7.
14. Matsumoto Y, Fuji H, Ahoyama H: Surgical treatment of primary carcinoma of the gallbladder based on the histologic analysis of 48 surgical specimens. Am J Surg 1992; 163: 239-45.
15. Nduka CC, Monson JRT, Menzies-Gow N, Darzi A: Abdominal wall metastases following laparoscopy. Br J Surg 1994; 81: 648-52.
16. Wibbenmeyer LA, Wade TP, Chen RC *et al:* Laparoscopic cholecystectomy can disseminate in situ carcinoma of the gallbladder.J Am Coll Surg 1994; 181: 505-10.
17. Suzuki K, Kimura T, Ogawa H: Is laparoscopic cholecystectomy hazardous for gallbladder cancer? 1998; 123: 311-4.
18. Z'graggem L, Birrer S, Maurer CA *et al:* Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperative unsuspected gallbladder carcinoma. Surgery 1998; 124: 831-7.