

Valoración de la linfadenectomía en una serie consecutiva de pacientes tratados por cáncer biliar

María Alejandra Gil¹, Javier Lendoire¹, Luis Gil¹, Fernando Dueck¹ y Oscar Imventarza¹

¹Unidad de Trasplante
Hepático Hospital Dr. Cosme
Argerich. Buenos Aires,
Argentina.

Recepción 2021-06-06,
aceptado 2021-08-30

Correspondencia a:
Dr. Javier Lendoire
jlendoire@gmail.com

Evaluation of lymphadenectomy in a consecutive series of patients treated for biliary cancer

Introduction: Currently the 8th edition of the AJCC classification recommends the resection of 6 or more lymph nodes (LN) in gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. However, its implementation is universally scarce. **Aim:** The goal is to analyze the applicability and results of lymphadenectomy in patients resected with curative purposes in biliary cancer. **Materials and Method:** a retrospective analysis of patients with biliary cancer (gallbladder carcinoma, intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma) treated by curative resection from 2001 to 2018 was performed. Perioperative variables related to lymphadenectomy (LN number, LN positive, related morbidity) were analyzed, comparing survival in patients with < 6 and ≥ 6 resected LN. **Results:** 72 patients resected for biliary cancer (46 gallbladder cancer, 26 cholangiocarcinoma) were included with 66 (91.7%) N1 lymphadenectomies corresponding to the hepatoduodenal ligament nodes performed. In 62.1% (n = 41) < 6 LN and in 37.9% (n = 25) ≥ 6 LN were resected. Average LN count was 5. In 16 (24.2%) patients positive LN were found, 7 in the group with ≥ 6 LN (28%) vs. 9 in the group with < 6 LN (22%) (p = NS). Overall morbimortality was 30.3% (n = 20). Average follow-up was 36.9 months. Survival at 5 years was 43.7% (n = 17), 7 patients with lymphadenectomy ≥ 6 LN, and 10 patients with < 6 LN (p = NS). Survival mean in patients who had positive LN was 15 months. **Conclusion:** Lymphadenectomy has a primary role in the radical resection with curative intention for biliary cancer. Systematic indication of lymphadenectomy should be prioritized, with the achievement of an adequately number of LN according to the actual recommendations. Lymphadenectomy is crucial for an adequate staging and prognosis, as well as to optimize the results of curative resection in this entity.

Key words: biliary cancer; gallbladder cancer; cholangiocarcinoma; lymphadenectomy.

Resumen

Introducción: Si bien actualmente la 8ª edición de la clasificación del AJCC para cáncer biliar, recomienda una linfadenectomía con 6 o más GL, su aplicación es escasa. **Objetivo:** Analizar la aplicabilidad y los resultados de la linfadenectomía en pacientes resecados con fines curativos por cáncer biliar. **Materiales y Método:** Análisis retrospectivo de pacientes operados por cáncer biliar de 2001 a 2018. Se analizaron variables perioperatorias referidas a la linfadenectomía (número de GL, GL+, morbilidad), comparando supervivencia en pacientes con < 6 y ≥ 6 GL resecados. **Resultados:** en 72 pacientes resecados por cáncer biliar (46 CaV, 26 CC), se realizaron 66 (91.7%) linfadenectomías N1. En 62.1% (n = 41) se obtuvieron < 6 GL y en el 37.9% (n = 25) ≥ 6 GL. El promedio de GL resecados fue de 5. En 16 (24,2%) linfadenectomías se hallaron GL+ sin diferencias entre ambos grupos. La morbilidad global fue de 30,3%, con una mortalidad del 4.5% sin diferencias. Con un seguimiento de 36.9 meses, la supervivencia a 5 años fue 43,7% (n = 17), 7 pacientes con ≥ 6 GL, y 10 pacientes con < 6 GL (p = NS). La supervivencia media en pacientes con GL+ fue 15 meses (6-34 meses). **Conclusión:** la linfadenectomía ocupa un rol primordial en la cirugía curativa del cáncer biliar, tanto para definir una estadificación y un pronóstico adecuados como para optimizar los resultados de la resección curativa en esta entidad. Su indicación debe ser sistemática con la obtención de un número adecuado de GL acorde a las recomendaciones actuales.

Palabras clave: linfadenectomía; cáncer biliar; cáncer de vesícula biliar; colangiocarcinoma.

Abreviaturas

AJCC	: <i>America Joint Committee on Cancer</i> .
GL	: ganglios linfáticos
CaV	: cáncer de vesícula
CaVI	: cáncer de vesícula incidental
CaVS	: cáncer de vesícula sospechado
CC	: colangiocarcinoma
CCH	: colangiocarcinoma hiliar
CCIH	: colangiocarcinoma intrahepático
NS	: no significativo
SG	: supervivencia global

Introducción

El compromiso de los ganglios linfáticos (GL) es uno de los factores pronósticos de mayor relevancia en pacientes portadores de un cáncer biliar (Colangiocarcinoma intrahepático [CCIH], Colangiocarcinoma hiliar [CCH] y Cáncer de vesícula [CaV]), lo cual convierte a la linfadenectomía en un paso imprescindible en la cirugía con intención curativa de estas entidades. Según la 7ª edición de la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2010, dichos tumores del espectro biliar se clasificaban según la ubicación anatómica de los GL positivos, siendo N1 los ganglios císticos, pericoledocianos, periarteria hepática y perivena porta, y N2 los ganglios celíacos derechos, mesentéricos superiores e intercavaoárquicos¹. Posteriormente, acorde a los hallazgos obtenidos por Ito y col. en pacientes portadores de CaV, adquiere importancia fundamental en el pronóstico de la recurrencia y la supervivencia, el número total de GL resecados, estableciendo como valor de corte 6 GL para una correcta linfadenectomía². Otros autores demuestran la importancia del número de GL extirpados independientemente del estadio tumoral (T) del cáncer biliar^{3,4}. Por tanto, el AJCC, en su 8ª edición de 2017 adopta el factor numérico sobre la ubicación de las metástasis ganglionares, redefiniendo N1 como aquellos pacientes con 1-3 GL positivos, N2 ≥ 4 GL positivos, poniendo énfasis en la importancia de una linfadenectomía con ≥ 6 GL para pacientes sometidos a resecciones por CaV y Colangiocarcinoma (CC)⁵. No obstante, la adopción universal de esta recomendación es aún insuficiente. Un estudio reciente de Lee y col en pacientes portadores de CaV, demostró que se realizaron linfadenectomías solo en el 50,7% de 9.746 pacientes en quienes estaba indicada y, en apenas el 12,4%, se cumplió la recomendación de extirpar ≥ 6 GL⁶. Asimismo, en 784 pacientes con CCIH, Zhang y col demostraron

que el 52,4% recibieron una linfadenectomía y solo el 11,4% tuvieron ≥ 6 GL analizados⁷.

El objetivo del presente estudio es analizar la aplicabilidad y el impacto de la linfadenectomía en pacientes resecados con fines curativos por cáncer biliar en un Centro de Cirugía de Alta Complejidad Hepato-Pancreato-Biliar.

Materiales y Método

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de la base de datos de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer biliar, tratados mediante cirugía resectiva, en el período enero de 2001 a diciembre de 2018. La definición de cáncer biliar incluyó cáncer de vesícula incidental (CaVI) y sospechado (CaVS), colangiocarcinoma hiliar (CCH) y colangiocarcinoma periférico o intrahepático (CCIH). La estadificación preoperatoria se realizó mediante TC y/o RNM de abdomen. En casos seleccionados y acorde a la sospecha de presencia de enfermedad extrahepática, se solicitó PET-TC. Se indicó selectivamente laparoscopia diagnóstica, primordialmente, en aquellos pacientes portadores de CaV y CCH. La factibilidad de resecabilidad se fundamentó en el análisis del compromiso hepático y parénquima remanente futuro, el compromiso biliar, el compromiso vascular y la presencia de enfermedad tumoral extrahepática incluyendo adenopatías. La técnica de linfadenectomía utilizada consistió en la extirpación de los GL del ligamento hepatoduodenal, abarcando ganglios císticos, pericoledocianos, de la vena porta y de la arteria hepática, extirpados habitualmente en una o dos piezas de resección (Figuras 1 y 2). De manera selectiva se extirpó el ganglio pancreatoduodenal posterosuperior. No se extirparon GL del tronco celíaco o intercavaoárquicos rutinariamente. Se analizaron datos demográficos, tipo de cáncer biliar, tipo de resección hepática, resección de la vía biliar, número de GL resecados, número de GL positivos, morbilidad, mortalidad y evolución. Se aplicó la nomenclatura tradicional de resección hepática y se denominó resección mayor a aquella que implica tres o más segmentos⁸. Las complicaciones se agruparon según la clasificación descripta por Dindo-Clavien. La clasificación tumoral se basó en la 8ª edición de la clasificación del AJCC.

Supervivencia global (SG) se define como el tiempo entre la resección y la muerte del paciente. Las variables categóricas expresadas en porcen-

ARTÍCULO ORIGINAL

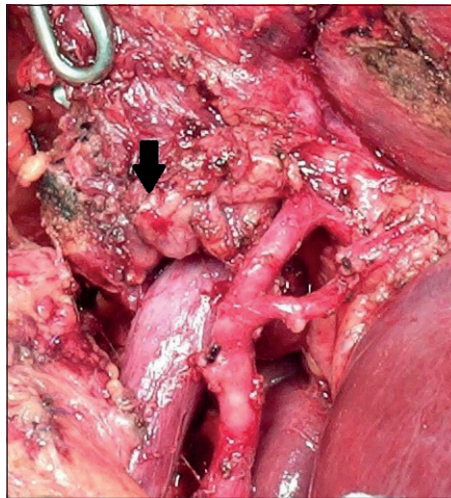


Figura 1. Linfadenectomía en un solo bloque con reparos que facilitan la disección ganglionar pedicular.

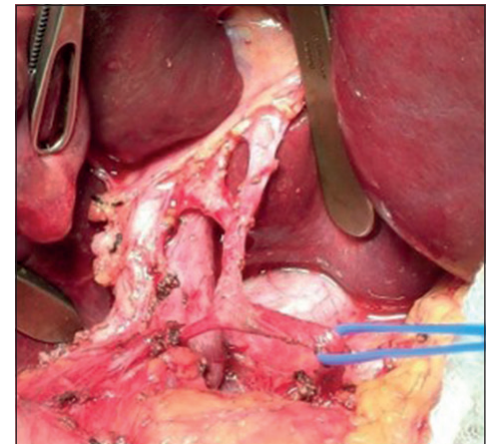


Figura 2. Linfadenectomía N1 del pedículo hepático involucrando ganglios císticos, pericoledocianos, periarteriales hepáticos y periportales. Nótese la vía biliar y la lazada en la arteria hepática común.

tajes se compararon mediante Chi cuadrado y las numéricas, media y desviación estándar mediante prueba de t de Student. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. La prueba de «log-rank» fue utilizada para el análisis univariado de curvas de supervivencia. Se comparó

la supervivencia en pacientes con < 6 y con ≥ 6 GL resecados, y asimismo los resultados de la linfadenectomía acorde a la etiología biliar tumoral (CC vs. CaV). Las diferencias se consideraron significativas con $p < 0,05$. El estudio estadístico fue realizado con el programa SPSS v15.

Tabla 1. Detalle de los procedimientos quirúrgicos adicionales realizados en pacientes tratados mediante linfadenectomía por cáncer biliar

Cirugía	CaVI	CaVS	CC
N	34	12	20
Resección hepática IVb-V	33	8	
Resección hepática IVb-V + segm VI	1	2	
Resección hepática IVb-V + segm III		2	
HD			8
HI			9
HC			1
TSD			4
Segmentectomía			3
No anatómica			1
Resección de trócares	5		
Resección de duodeno-colon-ID	5	2	4
Resección de Vía Biliar	1	2	16
Resección de Vena Porta		1	2
Resección de diafragma			1

HD hepatectomía derecha, HI hepatectomía izquierda, HC hepatectomía central, TSD triseccionectomía derecha, ID intestino delgado.

Resultados

De 94 pacientes con cáncer biliar, 72 fueron sometidos a cirugía resectiva con intención curativa, 46 pacientes con CaV (34 CaVI, 12 CaVS) y 26 pacientes con CC (11 CCIH, 15 CCH). La edad media de los pacientes fue de 60 años, con un rango de 35 a 82 años. 62,5% fueron mujeres ($n = 45$) y 37,5% fueron hombres ($n = 27$). Se realizaron 66 linfadenectomías (91,7%). Los pacientes a los que no se les realizó linfadenectomía fueron 2 con sospecha de lesiones benignas y 4 con CCIH pequeños y periféricos previos a la estadificación de la 7ª edición del AJCC en 2010. Los tipos de resecciones quirúrgicas llevadas a cabo se expresan en la Tabla 1. El 37,5% ($n = 27$) de los pacientes fue tratado mediante una resección hepática mayor.

De las 66 linfadenectomías, en el 62,1% ($n = 41$) se obtuvo < 6 GL y en el 37,9% ($n = 25$) ≥ 6 GL. El promedio de GL resecados fue de 5, con un rango de 1 a 17. En 16 (24,2%) linfadenectomías se hallaron GL positivos, 7 en el grupo con ≥ 6 GL (28%) vs. 9 en el grupo con < 6 GL (22%) ($p = \text{NS}$). En 19 pacientes (28,8%) se llevó a cabo resección de la vía biliar: 1 paciente con CaVI, 2 pacientes con CaVS,

1 paciente con CCIH y 15 CCH (Figura 3). La indicación de la resección de la vía biliar en pacientes portadores de CaV fue por compromiso tumoral macroscópico de la vía biliar.

Se obtuvo una morbilidad global de 30,3% (n = 20): 1 Clavien grado I, 8 Clavien grado II, 4 Clavien grado IIIa, 3 Clavien grado IIIb, 1 Clavien IVb (Tabla 2); la morbilidad comparativa fue similar acorde al tipo tumoral (25 al 29%). De los 11 pacientes que presentaron fístula biliar como complicación posoperatoria, 6 requirieron un procedimiento adicional (4 relaparotomías y 2 drenajes percutáneos); el resto se autolimitó (n = 5). Hubo 3 óbitos (4,5%) asociados a evolución séptica de fístulas biliares (Clavien grado V).

Tabla 2. Complicaciones posoperatorias acordes al tipo tumoral en pacientes portadores de cáncer biliar tratados mediante linfadenectomía

Complicación	CaVI	CaVS	CC
N	10/34	3/12	7/20
Fístula biliar	5	1	2
Fístula entérica			1
Ascitis infectada			1
Absceso abdominal	2		
Absceso de pared		1	
Respiratorias	3	1	
Óbito			3

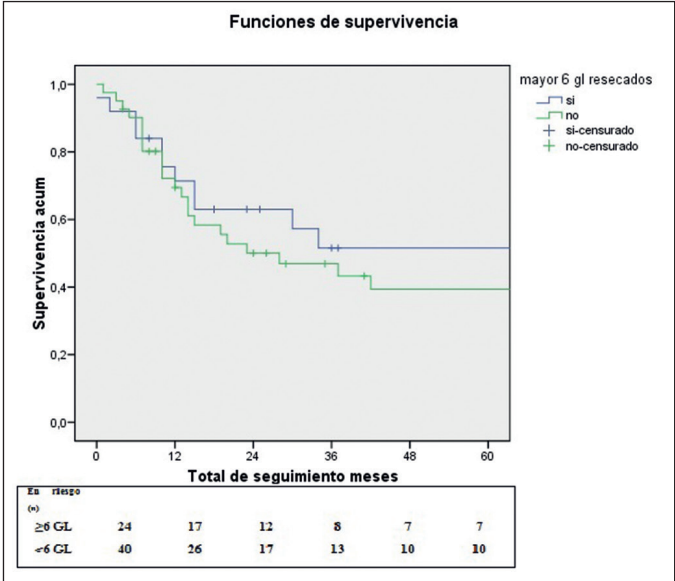


Figura 4. Gráfico que muestra la Supervivencia Global en pacientes portadores de cáncer biliar tratados mediante linfadenectomía con la obtención de <6 o ≥ 6 GL extirpados.

El 50% de los pacientes operados realizó quimioterapia adyuvante (48% (12/25) en el grupo de ≥ 6 GL, 58,5% (24/41) en el grupo de <6 GL), siendo el esquema utilizado la combinación de gemcitabina y cisplatino.

La media de seguimiento fue de 36,9 meses. La supervivencia global a los 5 años fue de 43,7% (n = 17), 7 pacientes con linfadenectomía de ≥ 6 GL, y 10 pacientes con < 6 GL (p = NS) (Figura 4). No hubo pacientes vivos a los 5 años con linfadenectomía positiva y la media de supervivencia de dichos pacientes fue de 15 meses (6 a 34 meses) (Figura 5). El análisis basado en

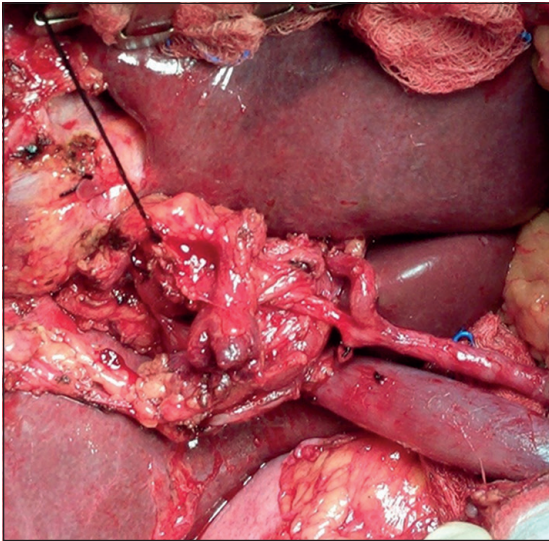


Figura 3. Foto intraoperatoria que muestra una Linfadenectomía N1 del pedículo hepático involucrando ganglios císticos, pericoledocianos, periarteriales hepáticos y periportaes con resección simultánea de la vía biliar.

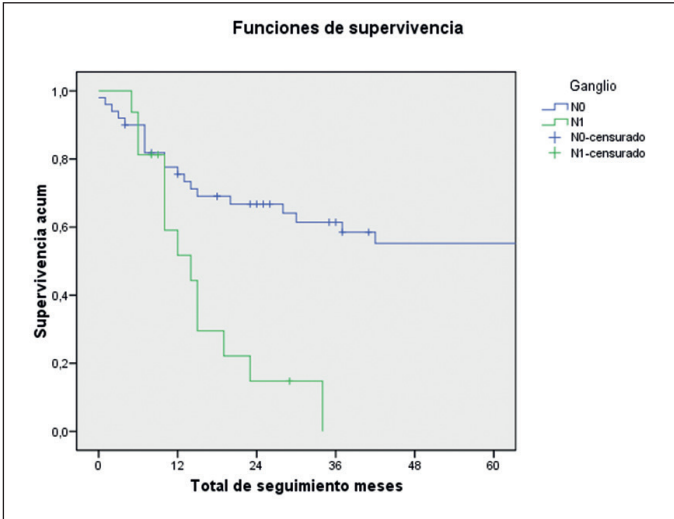


Figura 5. Gráfico que muestra la supervivencia en pacientes con linfadenectomías positivas y negativas. Nótese la ausencia de pacientes vivos a los 5 años con GL+.

ARTÍCULO ORIGINAL

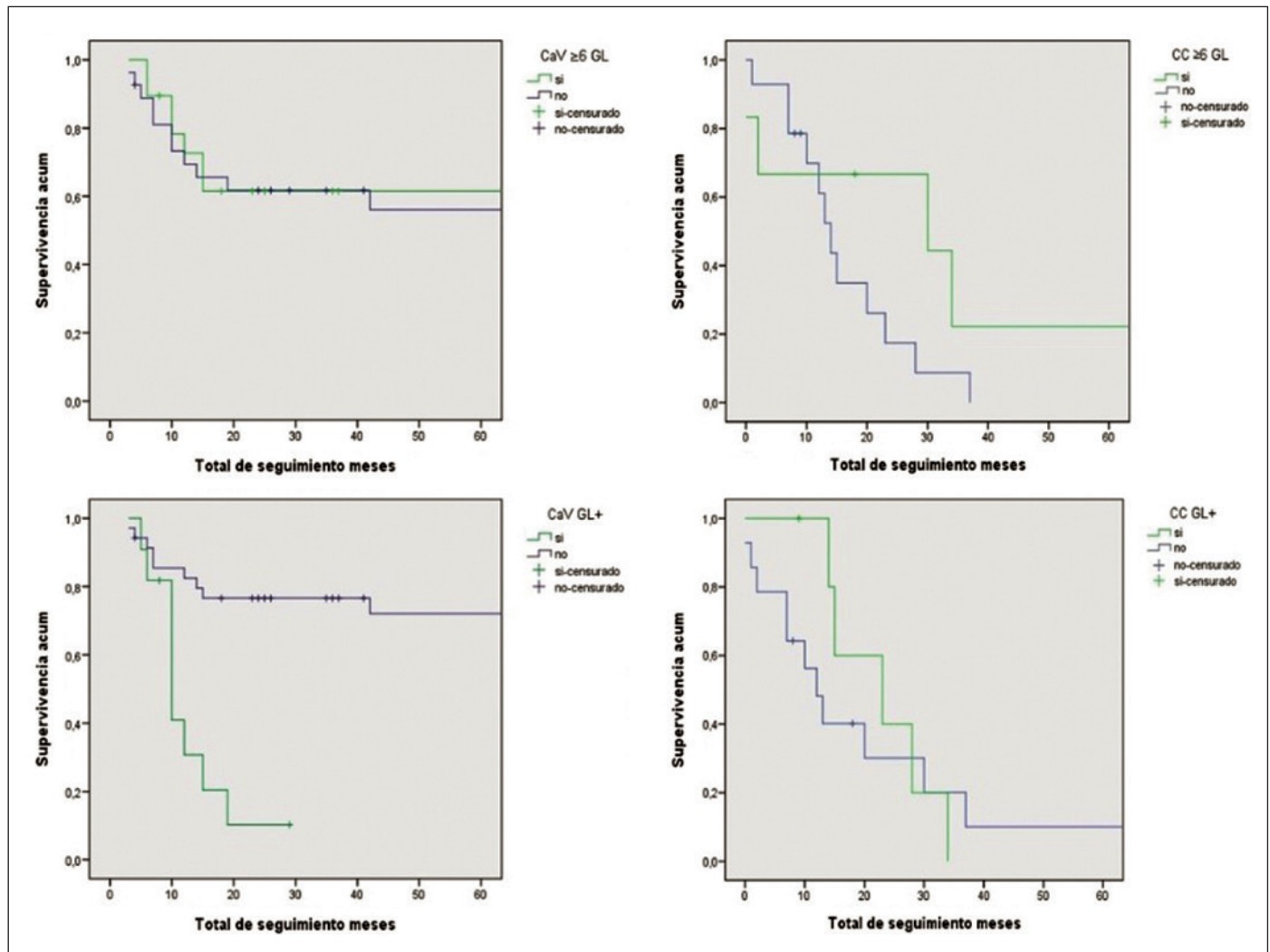


Figura 6. Gráficos comparativos acorde al tipo de cáncer biliar. El análisis basado en subgrupos (CaV vs. CC), no halló diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia acorde al número de GL extirpados en la linfadenectomía (≥ 6 GL o < 6 GL).

subgrupos según la patología oncológica de base (CaV vs. CC), no halló diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia acorde al número de GL extirpados en la linfadenectomía (≥ 6 GL o < 6 GL) (Figura 6).

Discusión

La linfadenectomía es un componente integral de la cirugía oncológica del cáncer del tracto gastrointestinal y del sistema hepato-pancreato-biliar. La disección de los GL es principalmente pronóstica, pero también puede ofrecer ventajas terapéuticas en el tratamiento de la mayoría de los cánceres⁹⁻¹¹. Además, la linfadenectomía permite una estadificación TNM precisa, que es esencial para una estratificación adicional del tratamiento

individual, así como para la inclusión en ensayos clínicos sobre terapias adyuvantes¹². Si bien el estado de los GL es un factor pronóstico de supervivencia en todos los cánceres biliares, los métodos para estratificar la enfermedad ganglionar no se han delineado definitivamente^{6,9}. En el sistema de estadificación previo del AJCC (7ª edición), el compromiso ganglionar se clasificaba por la ubicación de los GL positivos¹³. En este contexto, las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer de los EE. UU. recomendaban la extirpación de todos los GL en el territorio N1 (GL hiliares), mientras que la presencia de GL positivos N2 (aortocava, arteria mesentérica superior o celíacos) se consideraban una contraindicación absoluta para la resección¹. Posteriormente, y acorde a los resultados de Ito y col en CaV, a lo cual se sumaron otros estudios, se demostró que el número de GL metastásicos y la proporción de GL positivos eran factores

de mejor pronóstico que la localización, y así el AJCC en la 8ª edición adoptó un sistema numérico de estadificación^{2,14,15}. El sistema, basado en el número de GL resecados ya en uso para los cánceres colorrectales y de mama, se adoptó simultáneamente para el CaV y el CC, tanto CCIH como CCH, cáncer de páncreas y de papila^{11,5}. Para todos estos tumores de la esfera hepato-pancreato-biliar, el estadio N1 se definió como 1-3 GL metastásicos, y N2 como ≥ 4 GL metastásicos⁵. No obstante, la aplicación universal de esta recomendación es aún insuficiente. En CaV, en un estudio sobre 1.0559 pacientes resecados, solo el 50,7% fue tratado mediante linfadenectomía y solo en el 12,4% se cumplió con la nueva recomendación de extirpar ≥ 6 GL⁶. Similares cifras fueron reportadas para el tratamiento resectivo del CC¹⁶. En una revisión reciente se demostró que la aplicación actual de la linfadenectomía en el CCIH oscila entre el 40 y el 55% predominantemente¹⁷. El presente estudio se realizó con un primer objetivo de analizar en un centro de derivación de cirugía biliar compleja, la efectividad de la aplicación de la linfadenectomía y la factibilidad de la obtención adecuada del número de GL sugeridos acorde a la 8ª edición de la clasificación del AJCC. Los resultados obtenidos muestran que si bien en el 92% de los pacientes se realizó linfadenectomía, solo en el 38% se pudieron resear 6 o más GL. Por un lado, debemos destacar la elevada proporción de linfadenectomías realizadas en nuestra serie en comparación con estudios previos^{6,18}. Asimismo, desde la vigencia de la recomendación de extirpar 6 o más GL, diversos autores han demostrado la dificultad de la obtención de este número con una linfadenectomía solo del territorio N1^{11,19,20}. Esto ha determinado que la postura de numerosos centros de Oriente respecto de realizar linfadenectomías regionales, es decir, extendidas a ganglios N2, haya comenzado a aplicarse también en algunos centros de Occidente con buenos resultados y medias de resección superiores a 6 GL^{7,11,21,22}. En nuestra práctica actual, tras analizar nuestros resultados previos, hemos modificado la técnica de linfadenectomía, incluyendo la resección de los ganglios pancreatoduodenales posterosuperiores y periarteriales hepáticos proximales^{23,24}. Así hemos ampliado la resección convencional N1 a fin de obtener un mayor número de ganglios totales que el valor de nuestros estudios previos reportados (media 3, rango 1-10)¹⁹. Se debe destacar que para tumores localizados en el hemi-hígado izquierdo, principalmente CC, algunos autores recomiendan la extirpación de rutina de los GL de la arteria gástrica izquierda y de aquellos a lo largo de la curvatura menor (estación 7), peri esofágicos derechos (estación 1) y del cardias⁷.

Se ha reportado en series de Oriente, que la resección de rutina del conducto biliar común, facilita la linfadenectomía, elimina la invasión oculta del ligamento hepatoduodenal y logra una mejor supervivencia en pacientes con invasión perineural en cáncer de vesícula biliar^{25,26}. Otros investigadores han cuestionado este enfoque, sin mostrar mejoras en el rendimiento de la linfadenectomía y con un incremento en complicaciones y supervivencia comparables, por lo que la postura actual es la aplicación selectiva de la resección del conducto biliar²⁷⁻³⁰. No obstante hay variabilidad en su aplicación acorde a cada centro y región y se ha demostrado un amplio rango en distintos estudios (7 al 67%)^{31,32}.

Un comentario aparte merece la linfadenectomía en el CCIH. Una revisión reciente refiere que, considerando que las metástasis ganglionares continúan siendo uno de los factores pronósticos más relevantes asociados a la supervivencia en esta entidad y, ante el bajo rédito de la estadificación clínica preoperatoria, la linfadenectomía rutinaria es el único método para un correcto diagnóstico de la invasión ganglionar en el CCIH¹⁷. Dicha invasión ganglionar se presenta en un rango del 16 al 45% de los CCIH, independientemente del estadio, inclusive en pacientes T1¹⁷. Una estadificación, pronóstico y selección adecuadas para indicar quimioterapia adyuvante son los argumentos que avalan la realización actual de linfadenectomía rutinaria en esta entidad. En los pacientes cirróticos, la linfadenectomía ha sido asociada con un mayor riesgo de complicaciones¹⁸. La linfadenectomía laparoscópica en CCIH podría ser técnicamente factible y segura, pero se necesitan más estudios para validar el procedimiento³³. La indicación de linfadenectomía en CCIH en el presente estudio ha sido del 45,5% debiendo destacarse que actualmente es el primer gesto quirúrgico durante la resección de un CCIH en nuestra Institución.

Si bien la fístula biliar ha sido la complicación más frecuente hallada en nuestra serie, debemos destacar que no se han hallado complicaciones asociadas a la realización de la linfadenectomía propiamente dicha. La morbilidad global del 30,3% y la mortalidad del 4,5% se hallan dentro de un rango estándar para una población mixta de cáncer biliar con un 36% de colangiocarcinomas¹⁰.

La supervivencia a largo plazo en pacientes con metástasis ganglionares es variable, acorde al tipo de cáncer biliar. En pacientes con CaVI, el hallazgo de enfermedad residual ganglionar ha mostrado supervivencias a los 5 años en el rango del 7 al 37%¹⁹. En el CCIH la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica ganglionar es menor

ARTÍCULO ORIGINAL

en rango del 0 al 15%¹⁷. En la presente serie, la supervivencia global en pacientes con GL positivos fue nula, independientemente del tipo tumoral. Si bien no se hallaron diferencias acordes al número de ganglios extirpados y su positividad, probablemente el número de pacientes y el diseño de incluir distintos tipos de cáncer biliar hayan tenido injerencia en estos resultados. Otros autores han tenido resultados similares y se mantiene aún el debate en cuáles son los mejores índices pronósticos y normogramas para aplicar en cada estirpe de cáncer biliar^{3,12,34,35}.

El presente estudio tiene las limitaciones correspondientes al estudio de pacientes portadores de una entidad de baja frecuencia intervenidos en un único centro. Debido a ello, el N en cada subtipo es relativamente bajo y ha requerido un análisis grupal de los tumores de origen biliar. Esta agrupación es habitual en los protocolos de tratamiento oncológico quimioterápico para los tumores biliares. No obstante, la evaluación acorde al subtipo tumoral oncológico (CaV vs. CC) no mostró en este estudio diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, el análisis retrospectivo de un período de 17 años ha dificultado obtener conclusiones respecto de la estadificación con PET-TC, asimismo, como el valor de la quimioterapia adyuvante en la presente serie.

En conclusión, hemos demostrado la factibilidad de la aplicación universal de la linfadenectomía sistemática en el cáncer biliar. Acorde a ello

recomendamos que cada Institución de Cirugía Hepato-Pancreato-Biliar establezca una revisión de sus resultados con la linfadenectomía y adopte políticas que difundan la necesidad de aplicar este procedimiento en toda cirugía resectiva de cáncer biliar. Se ha demostrado que el rango requerido por el AJCC de 6 GL es difícil de obtener y por ello se deberán analizar las modificaciones necesarias de la técnica que permitan asegurar un elevado rédito de GL en cada procedimiento. La linfadenectomía no deberá ser considerada un procedimiento adicional a la resección hepática sino de la misma relevancia y necesidad para definir una estadificación y un pronóstico adecuados, así como para optimizar los resultados de la resección curativa en esta entidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés: Ninguno.

Financiación: Ninguna.

Bibliografía

- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. editor AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
- Ito H, Ito K, D'Angelica M, Gonen M, Klimstra D, Allen P, et al. Accurate staging for gallbladder cancer: implications for surgical therapy and pathological assessment. *Ann Surg*. [Internet]. 2011 Aug [cited 2013 Aug 4];254(2):320-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617582>.
- Sahara K, Tsilimigras DI, Merath K, Bagante F, Guglielmi A, Aldrighetti L, et al. Therapeutic Index Associated with Lymphadenectomy Among Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Which Patients Benefit the Most from Nodal Evaluation? *Ann Surg Oncol*. [Internet]. 2019;26(9):2959-68. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07483-9>.
- Bagante F, Spolverato G, Weiss M, Alexandrescu S, Marques HP, Aldrighetti L, et al. Assessment of the Lymph Node Status in Patients Undergoing Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: the New Eighth Edition AJCC Staging System. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:52-9.
- Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:845-7.
- Lee AJ, Chiang YJ, Lee JE, Conrad C, Chun YS, Aloia TA, et al. Validation of American Joint Committee on Cancer eighth staging system for gallbladder cancer and its lymphadenectomy guidelines. *J Surg Res*. [Internet]. 2018;230:148-54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.04.067>.
- Zhang X-F, Chakedis J, Bagante F, Chen Q, Beal EW, Lv Y, et al. Trends in use of lymphadenectomy in surgery with curative intent for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2018;105:857-66. doi: 10.1002/bjs.10827.
- Strasberg S. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12:351-5.
- Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Expert consensus statement. *HPB*. 2015;17:669-80.
- Rassam F, Roos E, van Lienden KP, van Hooft JE, Klumpen HJ, van Tienhoven G, et al. Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC experience. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018;1-19.
- Vega EA, Vinuela E, Yamashita S, Sanhueza M, Cavada G, Diaz C, et al. Extended Lymphadenectomy Is Required

- for Incidental Gallbladder Cancer Independent of Cystic Duct Lymph Node Status. *J Gastrointest Surg.* 2018;22:43-51.
12. Hyder O, Marques H, Pulitano C, Marsh JW, Alexandrescu S, Bauer TW, et al. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: An Eastern and Western experience. *JAMA Surg.* 2014;149:432-8.
 13. Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471-4.
 14. Bs CL, Berger NG, Christians KK, Tsai S, Gamblin TC. Gallbladder carcinoma: An analysis of the national cancer data base to examine hispanic influence. *J Surg Oncol.* 2018;117:1664-71.
 15. Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol.* 2013;31:1188-95.
 16. Brauer DG, Fields RC, Tan BR, Doyle MBM, Hammill CW, Hawkins WG, et al. Optimal extent of surgical and pathologic lymph node evaluation for resected intrahepatic cholangiocarcinoma. *HPB [Internet].* 2018;1-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.11.010>
 17. Lendoire JC, Gil L, Inventarza O. Intrahepatic cholangiocarcinoma surgery: The impact of lymphadenectomy. *Chinese Clin Oncol.* 2018;7:1-9.
 18. Bagante F, Gani F, Spolverato G, Xu L, Alexandrescu S, Marques HP, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Prognosis of Patients Who Did Not Undergo Lymphadenectomy. *J Am Coll Surg.* 2015;221:1031-1040.e4.
 19. Gil L, Lendoire J, Duek F, Quarín C, Raffin G, Rivaldi M. Cirugía radical en el cáncer de vesícula incidental: valor del hallazgo de enfermedad residual en el estudio histopatológico diferido. *Cir Española* 2014;92:168-74.
 20. Birnbaum DJ, Hardwigsen J, Barbier L, Bouchiba N, Le Treut YP. Is Hepatic Resection the Best Treatment for Hydatid Cyst? *J Gastrointest Surg.* 2012;16:2086-93.
 21. Vega EA, Vinuela E, Sanhueza M, Mege R, Caracci M, Diaz C, et al. European Journal of Surgical Oncology Positive cystic duct margin at index cholecystectomy in incidental gallbladder cancer is an important negative prognosticator. *Eur J Surg Oncol [Internet].* 2019;(xxxx):1.8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.01.013>
 22. Birnbaum DJ, Viganò L, Russolillo N, Langella S, Ferrero A, Capussotti L. Lymph Node Metastases in Patients Undergoing Surgery for a Gallbladder Cancer. Extension of the Lymph Node Dissection and Prognostic Value of the Lymph Node Ratio. *Ann Surg Oncol.* [Internet]. 2015;22(3):811-8. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-014-4044-4>
 23. Chaudhary RK, Higuchi R, Yazawa T. Surgery in node-positive gallbladder cancer: The implication of an involved superior retro-pancreatic lymph node. *Surgery [Internet].* 2018;(xxxx):3.9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.09.003>
 24. Kishi Y, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Shimada K. Extent of lymph node dissection in patients with gallbladder cancer. *Br J Surg.* 2018;105:1658-64. doi: 10.1002/bjs.10913. Epub 2018 Jul 11.
 25. Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, Sano T, Hibi T, Yamamoto J, et al. Clinical significance of extrahepatic bile duct resection for advanced gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* [Internet]. 2006 [cited 2013 Aug 5];94(4):298-306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917876>
 26. Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Togawa A, Yoshidome HK, Miyazaki M. Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? *Surgery* 2004;136:1012-7.
 27. Araida T, Higuchi R, Hamano M, Kodera Y, Takeshita N, Ota T, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected or preserved in R0 radical surgery for advanced gallbladder carcinoma? Results of a Japanese Society of Biliary Surgery Survey: a multicenter study. *Surg Today [Internet].* 2009 Jan [cited 2013 Aug 4];39(9):770-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19779773>
 28. Gani F, Buettner S, Margonis GA, Ethun CG, Poultsides G, Tran T, et al. Assessing the Impact of Common Bile Duct Resection in the Surgical Management of Gallbladder Cancer. *J Surg Oncol.* 2016;114:176-80.
 29. Shukla PJ, Barreto SG. Systematic review: should routine resection of the extra-hepatic bile duct be performed in gallbladder cancer? *Saudi J Gastroenterol.* [Internet]. 2013 [cited 2013 Sep 7];16(3):161-7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3003211&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 30. D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin W. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:806-16.
 31. Gil L, Aretxabala X De, Lendoire J, Duek F, Hepp J, Gil L. Incidental Gallbladder Cancer: How Residual Disease Affects Outcome in Two Referral HPB Centers from South America. *World J Surg.* 2018.
 32. Creasy JM, Goldman DA, Gonen M, Dudeja V, Reilly EMO, Abou-alfa GK, et al. Evolution of surgical management of gallbladder carcinoma and impact on outcome : results from two decades at a single-institution. *Int Hepato-Pancreato-Biliary Assoc [Internet].* 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.03.370>
 33. Ratti F, Cipriani F, Ariotti R, Gagliano A, Paganelli M, Catena M, et al. Safety and feasibility of laparoscopic liver resection with associated lymphadenectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-based case-matched analysis from a single institution. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2016;30:1999-2010.
 34. Miyata T, Yamashita Y-I, Yamao T, Umezaki N, Tsukamoto M, Kitano Y, et al. Clinical benefits of lymph node dissection in intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective single-institution study. *Anticancer Res.* 2017;37:2673-7.
 35. Bagante F, Spolverato G, Weiss M, Alexandrescu S, Marques HP, Aldrighetti L, et al. Surgical Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma in Patients with Cirrhosis: Impact of Lymphadenectomy on Peri-Operative Outcomes. *World J Surg.* [Internet]. 2018;1-10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4453-1>