



CARCINOMA DE VESÍCULA BILIAR EN EL “HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE”. CARTAGENA - COLOMBIA (2007 – 2010).

GALLBLADDER CARCINOMA AT “HOSPITAL UNIVERSITARIO
DEL CARIBE”. CARTAGENA - COLOMBIA (2007 -2010)

Redondo de Oro Katherine¹, Redondo Bermúdez César², Payares Salgado Manuel A.³

Correspondencia: k_redondo@hotmail.com

Recibido para evaluación: Abril-30-2010 - Aceptado para publicación: Mayo-28-2010

RESUMEN

Objetivo: Realizar un análisis de los casos diagnosticados como carcinoma de vesícula biliar en el laboratorio de anatomía patológica del Hospital Universitario del Caribe.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de vesícula biliar, que habían sido intervenidos por el servicio de cirugía general del Hospital Universitario del Caribe, en Cartagena, Colombia, entre el 1 de enero del 2007 al 30 de marzo del 2010.

Resultados: Se identificaron diez casos con diagnóstico de carcinoma de vesícula biliar, en 538 piezas anatomopatológicas de vesícula biliar. El 90% correspondían a mujeres y 10% a varones. La edad promedio fue de 50.2 años. El 70% de los pacientes consultó por dolor abdominal inespecífico y de éstos el 90% con un tiempo de evolución inferior a 2 meses. El diagnóstico se sospechó en el momento del acto operatorio en el 60% de los casos y fue hallazgo incidental en el 30% de las colecistectomías. El tipo histológico más frecuente encontrado fue el adenocarcinoma bien y moderadamente diferenciado (90%). En el 20% de las historias clínicas no había datos de los estudios de apoyo diagnóstico. En el 80% restante, la ecografía abdominal fue el estudio de imagen más utilizado para el diagnóstico. La estadificación tumoral fue considerada predominantemente en estadios avanzados, IV y V, con compromiso del lecho hepático en el 50% de los casos. **Rev.cienc.biomed. 2010, 1(1): 40-46.**

PALABRAS CLAVES

Cáncer de vesícula biliar. Colecistectomía. Litiasis biliar.

SUMMARY

Objective: To analyze the diagnosed as carcinoma of gallbladder in the pathology laboratory of the Hospital Universitario del Caribe.

Material and methods: We reviewed the medical records of patients with histopathological diagnosis of carcinoma of the gallbladder, which had been operated on by the general surgery department of the Hospital Universitario del Caribe in Cartagena, Colombia, between January 1, 2007 to March 30, 2010.

¹ Médico. Residente de Patología. Nivel I. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

² Profesor. Sección de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Laboratorio de Citopatología. ESE Hospital Universitario del Caribe.

³ Médico. Asesor del área de investigación. Laboratorio de Citopatología. ESE Hospital Universitario del Caribe.

Results: Ten cases were identified with a diagnosis of gallbladder carcinoma, in 538 parts pathologic gallbladder. 90% were female and 10% for males. The average age was 50.2 years. 70% of patients consulting for abdominal discomfort and of these 90% with an evolution time of less than two months. The diagnosis was suspected at the time of surgical procedure in 60% of cases and was an incidental finding in 30% of cholecystectomies. The most common histological type found was well and moderately differentiated adenocarcinoma (90%). In 20% of medical records had no data from studies of diagnostic support. In the remaining 80%, abdominal ultrasound was the imaging study used for diagnosis. The tumor staging was seen predominantly in advanced stages (IV and V), with involvement of the liver bed in 50% of cases.

KEYWORDS

Gallbladder cancer. Cholecystectomy. Cholelithiasis.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el carcinoma de vesícula biliar representa del 2 al 4% de todas las neoplasias malignas (1,2,3,4,5,6). En estudios norteamericanos se identifican en 2.5 por cada 100.000 habitantes y la frecuencia en autopsias varía en 0.5 a 1.9% (3). Es la quinta neoplasia más frecuente del tubo digestivo y la neoplasia más frecuente de la vía biliar. Suele ser encontrada en el 3% de las colecistectomías abiertas y en el 0.3 al 1% de las extraídas por vía laparoscópica, independiente de la impresión clínica prequirúrgica (1). En Chile, es un tumor muy frecuente llegando a constituir la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres, con una tasa mayor a 10 por cada 100.000 habitantes, siendo la más alta del mundo (1).

En la mayoría de los casos es diagnosticado en estadios avanzados, principalmente por dos razones: 1ª) no produce síntomas específicos de la vía biliar, y 2ª) el hecho de que sea considerada una neoplasia rara. Afecta más frecuentemente a la población femenina con una relación 3:1 (1). Su incidencia aumenta con la edad y predomina en pacientes mayores de 60 años (2). El pronóstico de supervivencia es ominoso y la mayoría de los pacientes no supera el año después del diagnóstico histopatológico (1).

Se han encontrado factores de riesgo asociados, y algunos están bien establecidos (5,6,7,8,9). La litiasis biliar, la cual acompaña al carcinoma de vías biliares en el 80% de los casos. Trabajadores de la industria del hule. Portadores de *Salmonella typhi* (5).

Pacientes que presentan unión pancreatobiliar anómala. Presencia de pólipos mayores de 10 milímetros.

Desde 1976, el carcinoma de vesícula biliar, se clasifica según la propuesta de Nevin.

Estadio 1: Confinado a la mucosa.

Estadio 2: Extensión a la capa muscular.

Estadio 3: Extensión a la capa perimuscular.

Estadio 4: Metástasis en el ganglio linfático cístico.

Estadio 5: Extensión hepática o metástasis a distancia.

Posteriormente la clasificación fue modificada por la de Donohue, donde:

Estadio 1: Carcinoma in situ.

Estadio 2: Invasión mucosa/muscular.

Estadio 3: Infiltración hepática contigua.

Estadio 4: Compromiso ganglionar.

Estadio 5: Extensión hepática o metástasis a distancia. (10,11,12,13,14,15)

En la actualidad el sistema de estadificación TNM (revisión del AJCC, 1997) es el universalmente aceptado, siendo la clasificación estándar. Al igual que todas las TNM, se refiere al grado de infiltración parietal de tumor primario, a la presencia y localización de los ganglios linfáticos regionales y a la presencia o no de metástasis a distancia (13).

Es el objetivo identificar características socio-demográficas de pacientes, a partir de muestras de patología donde se realizó diagnóstico histopatológico de carcinoma de vesícula biliar.

MATERIAL Y METODOS

Estudio descriptivo, no experimental, retrospectivo, en el que se identificaron todos los casos de estudio anatomopatológicos realizados en piezas de biopsia o en vesícula biliar, enviados para estudio de anatomía patológica, al departamento de Patología del Hospital Universitario del Caribe, de la ciudad de Cartagena, Colombia, en el periodo comprendido entre enero 1 del 2007 hasta el 30 de Marzo del 2010.

Se analizaron en segunda mirada todas las piezas de anatomía patológica, de vesículas biliares remitidas, independientes del impresión clínica, ya fuese benigna o maligna. Se identificaron todos los casos con el diagnóstico confirmado de carcinoma primario de vesícula biliar, y son incluidos para la valoración, ya fuesen encontrados en biopsias, o en especímenes extraídos por cirugía abierta o por laparoscopia, realizadas por cualquier causa. Fuesen las cirugías electivas por cálculos biliares sintomáticos y/o cirugías urgentes por colecistitis aguda. Posteriormente, del archivo de historias clínicas del Hospital Universitario del Caribe, se obtuvieron las historias clínicas de los pacientes de los cuales se obtuvo la pieza con cáncer de vesícula biliar, para valorar características demográficas, como: edad, sexo, año de diagnóstico, procedencia, motivo de consulta, tiempo de sintomatología, impresión clínica intraoperatoria y hallazgos imagenológicos. Los datos se trasladaron a un formato preestablecido y se calcularon las tasas porcentuales.

RESULTADOS

Durante el tiempo evaluado se realizaron 538 estudios de vesícula biliar, ya sea a través de biopsias o extracción completa de la vesícula biliar, de los cuales en 10 casos (1.8%), se diagnosticó carcinoma de vesícula biliar. (Figura No. 1). No se realizó nuevo hallazgo de neoplasia en las piezas diagnosticadas previamente como benignas.

La tabla No. 1 Presenta los hallazgos de neoplasia en vesícula biliar, de acuerdo al año de observación.

TABLA NO. 1
CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR.
DISTRIBUCIÓN SEGÚN AÑOS DE EVALUACIÓN

| AÑO | PIEZAS ANATÓMICAS | NEOPLASIAS IDENTIFICADAS | PORCENTAJES |
|---------|-------------------|--------------------------|-------------|
| 2007 | 130 | 6 | 4.6 |
| 2008 | 141 | 0 | 0.0 |
| 2009 | 227 | 2 | 0.8 |
| 2010(*) | 40 | 2 | 5.0 |
| TOTAL | 538 | 9 | 1,8 |

(*) Solo los tres primeros meses del año

9 piezas (90%) eran de mujeres, las cuales tenían 50.2 años de edad promedio, siendo el rango de 35 - 71 años. La paciente de 35 años de edad, tenía síndrome de Down. El único paciente masculino tenía 50 años de edad.

El 50% de los casos, eran de pacientes que residían permanente en la ciudad de Cartagena.

El motivo de consulta que predominó en la mayoría de los pacientes fue el dolor abdominal (8 pacientes). La ictericia se encontró en 2 pacientes. El tiempo de evolución fue variable. Uno presentó un tiempo de evolución de 1 año y otro paciente, evolución de 15 días. El 90% de los pacientes, refirió tiempo de evolución inferior a dos meses.

En cuanto a la impresión clínica, teniendo en cuenta los hallazgos operatorios y de apoyo diagnóstico, en 6 casos (60%) se consideró carcinoma de vesícula biliar. En un caso (10%) se realizó apreciación clínica de picrocolecisto más lesión hepática no especificada y en los otros tres (30%), se consideró presencia de colecistitis.

FIGURA No. 1.

Pieza macroscópica. Paciente femenina. Edad 45 años. Adenocarcinoma bien diferenciado infiltrante metastásico a hígado y a ganglios linfáticos regionales



Cuando se realizó colecistectomía, en la mitad de los casos se realizó correctamente la impresión clínica de carcinoma de vesícula. Cuando fue remitida biopsia del tejido vesicular, en todos los casos la impresión clínica era correcta de carcinoma.

En 6 casos, la pieza vesicular o la biopsia, se acompañó de biopsia de hígado, en 3 casos estaba acompañando a la colecistectomía. En los casos que se recibieron biopsias de vesícula, siempre fue con impresión clínica de carcinoma de vesícula biliar metastático a hígado.

En cuanto al diagnóstico histopatológico solo un caso fue diagnosticado como carcinoma neuroendocrino. Los nueve restantes (90%) fueron adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados. Según la graduación mencionada tradicionalmente, no se encontró ningún caso confinado a la mucosa y solo hubo un caso con extensión a la capa muscular y serosa.

De los casos en los cuales se tomó biopsia de hígado, 4 estuvieron comprometidos con lesión metastásica confirmado por histología y en los dos restantes la biopsia hepática resultó negativa, sin embargo tenían estudios de imágenes con lesiones nodulares secundarias. Es decir que de los 10 casos con diagnóstico de carcinoma de vesícula, solo a 4 se les confirmó histológicamente la metástasis a hígado, sin embargo a la evaluación clínica e imagenológica, todos estuvieron en estadio 5 al momento del diagnóstico.

En cuanto a los estudios de apoyo imagenológicos, los resultados fueron sujeto de controversia.

En dos casos no se encontró información de la ecografía ni del TAC en la historia clínica (20%). En los restantes, en uno se describió una masa vesicular, en uno se describió vesícula distendida de paredes engrosadas y en otro una dilatación de la vía biliar, es decir, en el 30% de los cánceres se observaron hallazgos imagenológicos inespecíficos. En el resto de los casos no se identificó lesión en la vía biliar (50%). Sin embargo, si fue específica en describir las lesiones hepáticas secundarias respectivas.

En el TAC de abdomen, en 3 casos no se obtuvo información en la historia clínica (30%). En sólo dos pacientes se describieron lesiones sugestivas de malignidad en la vía biliar (20%). En el resto, los hallazgos fueron interpretados como masa retroperitoneal ganglionar (10%) y lesiones en cabeza de páncreas (10%). En tres casos no se describe vesícula biliar. En el caso del carcinoma neuroendocrino, al cual no se le realizó biopsia hepática, se observó el compromiso hepático a través de la ecografía y el TAC. En los casos que resultó comprometido el hígado confirmado por histología, éste siempre fue descrito en el TAC.

DISCUSIÓN

El carcinoma de vesícula biliar, es un tumor bastante raro, representa un 2 a 4% de los tumores malignos del aparato digestivo (1). En Colombia, hay casos reportados en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga donde se obtuvo una prevalencia entre 1999 y 2002 del 3% (10). En esta evaluación hemos encontrado que de cada 500 estudios anatomopatológicos de vesícula biliar, en 10 se encuentra de cáncer de vesícula, representando el 2%, cifra que no dista de los reportes internacionales.

La literatura concuerda que el 80% son adenocarcinomas y el resto son tumores indiferenciados o de células escamosas. Los tumores carcinoides, de células pequeñas, melanomas malignos, linfomas y sarcomas son particularmente más raros (2).

El sexo femenino, la edad mayor de 60 años y la presencia de litiasis acompañan la mayoría de los casos de cáncer vesicular. La literatura reporta una relación 3:1, mujer/hombre (3). Mientras en la Unidad de cirugía hepatobiliar y pancreática del Hospital Pablo Tobón Uribe, en Medellín, Colombia, observaron una relación cercana a 1:1 (9), en el presente estudio hemos observado una relación 9:1, a favor del sexo femenino. La edad promedio señalado en la literatura mundial es 65 años e incluso tres cuartas partes de las pacientes suelen tener más de 60 años de edad (4). Se desconoce qué factores pudiesen estar asociados a que en la presente evaluación se hayan encontrado lesiones en paciente a edades más tempranas.

La etiopatogenia de la neoplasia de vesícula biliar es desconocida. Se le ha relacionado con carcinógenos internos (derivados del ácido cólico) y carcinógenos externos. Se acepta que el carcinoma invasor se desarrolla en una mucosa anormal, con metaplasia intestinal o pilórica, o a partir de lesiones precursoras denominadas displasias o carcinoma in situ, que lo preceden comúnmente por 10 o 15 años. Sólo una pequeña proporción se origina de pólipos displásicos o adenomas (3). En nuestro estudio, solo en un caso se encontró la secuencia displasia-carcinoma, pero muy probablemente al realizar un muestreo generoso en el resto de los especímenes, en algún corte se precisará este hallazgo.

Con relación a la litiasis biliar es bien conocido, y está presente en el 70 a 80% de los casos cáncer de vesícula biliar (5,6). Sin embargo, no fue posible evaluar esta relación en este estudio dado que en la mitad de los casos se recibieron solo biopsias y en algunos en los que se evaluó la vesícula, venía previamente abierta y sin cálculos.

En cuanto a los otros factores relacionados con la etiopatogenia, es muy probable que exista algún tipo de susceptibilidad genética para el cáncer de vesícula biliar entre los indígenas americanos; ya que es la alta incidencia de este tumor en países como Chile, Bolivia y México. Hay informes de casos familiares. A pesar de todo, hasta el momento, no se ha logrado establecer con certeza un claro origen genético para esta neoplasia (3). Se ha demostrado alteración secuencial y aditiva de varios protooncogenes y genes supresores de cáncer en el desarrollo del carcinoma de vesícula [p16, DCC, c-erb-B2, K-ras, p53, RB, VHL] (3). Otras condiciones asociadas en una minoría de casos incluyen enfermedad inflamatoria crónica intestinal, poliposis adenomatosa familiar/síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, vesícula «de porcelana» y unión de los conductos pancreático- biliar anormal (6), entre otros.

El cáncer de vesícula biliar en sus estadios tempranos no manifiesta ninguna sintomatología específica, más bien son superpuestos a los que producen la colecistitis y colelitiasis (6,15). La enfermedad avanzada se manifiesta con dolor en cuadrante superior derecho,

pérdida de peso, astenia, adinamia e ictericia y en dos tercios hay una masa palpable en el cuadrante superior derecho (5,6). A los pacientes incluidos en este estudio la mayoría fueron diagnosticados en estadios avanzados (estadios 4 y 5 de la clasificación histológica de Nevin) guardando la relación con la literatura mundial.

El aspecto macroscópico de este tumor es variable, y con mucha frecuencia pasa inadvertido para el cirujano o el patólogo, pues la forma más común es la infiltrante donde no se encuentra tumor exofítico en la luz de la vesícula biliar, y el engrosamiento de la pared se confunde con un proceso inflamatorio y fibrótico. Es poco frecuente la variante exofítica o fungante donde la neoplasia hace prominencia en el interior del órgano (3).

La modalidad de propagación más común es la invasión directa: el compromiso del parénquima hepático limítrofe es casi constante pero también pueden estar tomados el estómago, duodeno, colon, páncreas y pared abdominal anterior. El cístico y la vía biliar principal son invadidos con frecuencia (6).

La difusión linfática afecta temprano a los ganglios linfáticos císticos y hepatocolecísticos y después a los pancreatoduodenales hasta llegar por último, a los celíacos, mesentéricos superiores y aórticos. Bastante comunes son las metástasis hepáticas, que también se cumplen por la vía venosa afluyente de la porta (6).

La vesícula con carcinoma por lo general, se visualiza con paredes engrosadas en la ecografía. Pueden observarse adenopatías, metástasis hepáticas e infiltración de otros órganos (6). Si existe obstrucción del cístico, la vesícula se ve dilatada y cuando infiltra la vía biliar puede dar dilatación de la vía biliar intra y extrahepática (6). En general, el cáncer de vesícula biliar se sospecha fácilmente, cuando se observa un engrosamiento voluminoso que ocupa el lecho vesicular, y ello ocurre en el 50% de los casos (13). No hay hallazgos sonográficos que puedan identificar o seleccionar los pacientes con carcinoma de vesícula en estadios tempranos (6). La ecografía Doppler color es una

exploración no invasiva que permite estudiar los flujos arteriales y portales en el hilio hepático, y ha desplazando a la arteriografía, en la identificación de lesiones tumorales no resecables. La dilatación de la vía biliar se puede corroborar por colangiografía endoscópica retrógrada o por colangiografía transparieto- hepática, que revelan el exacto nivel de la obstrucción, cuando existe (8).

El TAC es el método más sensible para estudiar los casos en los que se sospecha cáncer de vesícula biliar (13). Permite además, valorar la profundidad de la infiltración del parénquima hepático en los cánceres avanzados de localización fúndica, así como la presencia de lesiones metastásicas hepáticas y su ubicación, también es útil en el diagnóstico preoperatorio de las metastásis ganglionares (13). En los casos evaluados, los hallazgos ecográficos y tomográficos identificaron más las lesiones secundarias hepáticas, mientras que en una minoría se describió alteración en la vía biliar. Esto concuerda con las publicaciones que hacen referencia al diagnóstico preoperatorio imagenológico (7). La resonancia magnética nuclear convencional o axial es una técnica reciente para la valoración de la anatomía biliar y hepática. En determinados centros ha reemplazado casi de forma definitiva a las pruebas invasivas (13).

El diagnóstico intraoperatorio se realizó en el 60% de los casos, guardando similitud con los reportados en la literatura, donde se describe entre un 20 a 50% (7). Entre el 15 y 30% de los casos no hubo evidencia de malignidad antes o durante la cirugía (8).

El pronóstico es, con supervivencias generales de 12% y 4% en uno y cinco años (11). Aunque el tipo macro y microscópico de la neoplasia puede influir algo, se ha demostrado que el factor pronóstico más confiable es el estadio clínico-patológico (3).

El único tratamiento curativo es la cirugía; más la mayor parte de los casos son inoperables al momento del diagnóstico. La curación solo se logra en el 10 al 30% de los casos (9). Para contemplar las opciones quirúrgicas es necesario tener presente la vía de diseminación del cáncer de vesícula y tener presente la profundidad de la invasión. El compromiso ganglionar se presenta en el 50% de los casos y se extiende a los tres niveles ganglionares (9). Además debido al drenaje venoso de la vesícula, y a que hay compromiso por contigüidad, la resección hepática se encuentra entre los procedimientos radicales con intención curativa (9). Para elegir el tipo de procedimiento quirúrgico, es necesario determinar la profundidad del compromiso tumoral (9,12). Cuando el compromiso de la vesícula biliar se extiende sólo hasta la mucosa (T1a), existe menos de 2,5% de probabilidad de metástasis linfáticas y, aún menor, hepáticas; por lo tanto, es el único grupo de pacientes que sólo requiere colecistectomía simple. Aún para estadios 4 con cirugía radical (colecistectomía más lobectomía hepática derecha y linfadenectomía regional), la supervivencia a cinco años es tan sólo de 11%. La radioterapia y la quimioterapia no ofrecen buenos resultados.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances en las técnicas de imagenología y en el manejo quirúrgico, en nuestro medio el diagnóstico del carcinoma de vesícula se presenta en estados avanzados y se suele observar en poblaciones jóvenes en los cuales el tratamiento potencialmente curable es improbable.

CONFLICTOS DE INTERESES: Ninguno que declarar.

FINANCIACION: Recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andia M, Gederlini G, Ferrecio C. Gallblader cáncer: trend and risk distribution in Chile. Rev. Med. Chile 2006; 134: 565-574.
2. De la Parra-Marquez M, Martínez-garza H, Sánchez D, Cabañas A, González A. Adenocarcinoma de vesícula biliar como hallazgo histopatológico posterior a colecistectomía. Rev. Cir. Ciruj. 2005; 73: 97-100
3. Aristi G, Perez P, Soto M. Carcinoma de vesícula biliar: una neoplasia subestimada. Rev. Med. Hosp. Gen. Mex. 1999; 62(2): 94-101.
4. Mondragón R, Saldívar C, Magno C, Ruíz J. Carcinoma primario de vesícula biliar. Rev. Gastroenterol. Mex. 1997; 62(3): 189-193.
5. Aretxabala X. cáncer de la vesícula biliar. Disponible en www.socgastro.cl
6. Cáncer de la vesícula biliar. Disponible en www.med.unne.edu.ar
7. Braghetto I. Cáncer de vesícula biliar: epidemiología, diagnóstico y manejo en la era laparoscópica. Hospital Clínico Universidad de Chile. (Presentado en Simposium FELAC Congreso Mundial. ISS-SIC, Australia, 2009).
8. Cortes A, Botero M, Carrascal E, Bustamante F, carcinoma insospechado de la vesícula biliar. Rev. Colombia Médica 2004; 35 (1): 45- 70.
9. Jaramillo P, Hoyos S. Carcinoma de vesícula biliar en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín. Rev. Coloma. Cirugía. 2009; 24: 250-257.
10. García E, Rodríguez D, Prada N. Hallazgos patológicos en colecistectomías realizadas en el Hospital Universitario Ramón Gonzáles Valencia de Bucaramanga entre 1999 y 2002. Rev. Salud UIS 2006; 38: 108-113.
11. Medina H, Ramos G, Orozco Héctor, Mercado M. Factores pronósticos en cáncer de vesícula. Rev. Invest. Clín. 2005; 57(5): 662-665.
12. Malvenda G. Aspectos quirúrgicos del cáncer de vesícula biliar. Rev. Méd. Chile. 2005, 133 (6): 723 - 728.
13. Ramirez C, Suarez M, Santoyo J, Fernández J, Jimenez M, Pérez J, De la Fuente A. Actualización del diagnóstico y del tratamiento del cáncer de vesícula biliar. Rev. Cirugía de España. 2002; 71(2): 102-111.
14. Nevin JE. Carcinoma of the gallbladder. Cáncer. 1976; 37: 141-148.
15. Johnson LA. Gallbladder adenocarcinoma: the prognosis significance of the histologic grade. J Surg Oncol 1987; 34: 16-18.
16. Young-Eun J, Hyun-Soo K, Sung-Kyu C, Jong-Sung R, Hyun-Jong K. Case of mucinous adenocarcinoma with porcelain gallbladder. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:995