

Câncer da vesícula biliar

Carcinoma of the gallbladder

Unitermos: câncer de vesícula, neoplasias, colelitíase.

Uniterms: gallbladder cancer, cancer, gallstones.

RESUMO

A incidência de câncer da vesícula biliar não é bem conhecida, porém aumenta com a idade em ambos os sexos. A presença de cálculos é considerada um fator de risco importante para o câncer da vesícula. O diagnóstico prediz mau prognóstico com sobrevivência em cinco anos, variando de 3% a 5% na maioria das séries. A sobrevivência média para pacientes que não são submetidos a ressecção varia entre dois e seis meses. Está claro, portanto, que o câncer da vesícula biliar é uma doença altamente letal e persistem controvérsias sobre o manuseio ideal. O presente estudo tem por objetivo revisar aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento do câncer da vesícula.

INTRODUÇÃO

Apesar do grande progresso no tratamento das neoplasias do trato alimentar, o carcinoma da vesícula biliar tem sido uma exceção. O câncer da vesícula biliar, dito como raro, é reconhecido como neoplasia maligna mais comum da árvore biliar e o quinto carcinoma mais frequente do trato gastrointestinal. Infelizmente, devido às suas características clínicas inespecíficas e por sintomas ausentes no câncer precoce, esta neoplasia é frequentemente diagnosticada em um estágio tardio, quando o prognóstico é extremamente reservado, permanecendo grave, com índice de sobrevivência em cinco anos de aproximadamente 5% na maioria das séries registradas. Isto se deve ao baixo índice de ressecabilidade devido ao diagnóstico tardio. O crescimento silencioso com uma apresentação clínica tardia é a grande dificuldade da excisão tumoral adequada na região da *porta hepatis*. Mesmo quando a ressecção é realizada, existem certas limitações à extensão da remoção radical devido ao en-

volvimento de estruturas vitais no ligamento hepatoduodenal e no hilo hepático, resultando em recorrência pós-operatória comum. Ainda em sua fase precoce o carcinoma da vesícula invade por vias linfática, vascular, perineural e intraductal, resultando em metástase linfonodal e invasão do fígado e vias biliares adjacentes^(6,37).

INCIDÊNCIA

É difícil estimar a incidência do câncer da vesícula biliar. Esta aumenta com a idade e em ambos os sexos, atingindo o máximo na sétima década, com uma relação masculino/feminino de 1:2 a 1:3. Sua incidência não é bem conhecida devido a doença ser incluída na categoria de neoplasias malignas da árvore biliar, não aparecendo como carcinoma da vesícula biliar. A incidência de carcinoma da árvore biliar varia em diferentes áreas do mundo. Elevada incidência tem sido observada em Israel (7,5 para 100 mil habitantes para homens e 13,8 para mulheres), Polônia (4,8 para homens e 23,1 para mulheres para

Orlando Jorge Martins Torres

Professor adjunto-doutor e coordenador da Disciplina de Clínica Cirúrgica III da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Eliane Lopes Macedo

Paulo Márcio Sousa Nunes

Érica Regina Gomes Picciani

José Bonifácio Barbosa Júnior

Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Ulrich Andreas Dietz

Professor adjunto - doutor da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná (FEMPAR).

Trabalho realizado na Disciplina de Clínica Cirúrgica III da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Endereço para correspondência:

Orlando Torres - Rua Ipanema, 01
Ed. Luggano Bl. 1/204 - São Francisco
CEP 65076-060 - São Luís - MA.

© Copyright Moreira Jr. Editora.
Todos os direitos reservados.

100 mil habitantes) e em índios norteamericanos (5,1 para homens e 8,7 para mulheres), enquanto baixa incidência tem sido observada na Índia, Nigéria e Cingapura. Nos Estados Unidos da América do Norte existem separação do carcinoma da vesícula biliar de outras doenças malignas do trato biliar. O carcinoma da vesícula biliar é de 1,1 para homens e 2,2 para mulheres por 100 mil. A predileção pelo sexo feminino 3:1 pode ser devido à presença de cálculos ser mais comum em mulheres.

O carcinoma da vesícula biliar é relativamente raro, com uma incidência de 0,76% a 1,2% de todo os carcinomas, entretanto é a mais comum doença maligna do trato biliar. Na América Latina,

índices elevados são encontrados no México, Bolívia e Chile^(13,38,45). A doença é encontrada em 1% a 2% das peças de colecistectomias. Nos Estados Unidos, de 160.238 colecistectomias e estudo da vesícula biliar, 750 exibem o diagnóstico de carcinoma da vesícula biliar (0,47%), onde 72% eram mulheres. Existem evidências de que em alguns países a incidência de câncer da vesícula biliar está diminuindo com o aumento do índice de colecistectomias⁽³⁸⁾.

O câncer da vesícula biliar ocorre predominantemente em mulheres idosas e a incidência aumenta com a idade, 90% dos pacientes têm idade superior a 50 anos e até 5,7% dos pacientes com idade superior a 60 anos apresentam a doença.

ETIOLOGIA

Entre os fatores relacionados com a etiopatogênese do câncer da vesícula biliar, a litíase biliar é incontestável. A presença de cálculos é considerada fator de risco importante e está relacionado, em ambos os sexos, com o carcinoma da vesícula biliar. Nervi e col. calcularam que pacientes com cálculos na vesícula biliar apresentam um risco de desenvolver câncer que é sete vezes maior que aqueles sem cálculos⁽³⁸⁾. Em estudo realizado em Israel, em um período de cinco anos, observou-se que a colelitíase representa o principal fator na etiologia do câncer da vesícula biliar. As conclusões foram baseadas nos seguintes achados: a- elevada incidência de cálculos em pacientes com câncer da vesícula comparados com câncer do trato biliar e a população geral; b- frequência similar de cálculos em casos de câncer de vesícula em ambos os sexos e em todos os grupos étnicos; c- características similares quanto ao sexo e à população étnica na incidência de litíase e do câncer da vesícula biliar.

Os cálculos na vesícula biliar têm sido observados em 70% a 98% dos

casos de câncer da vesícula biliar, uma prevalência muito maior que na população geral. Hart e col. observaram que a grande maioria dos pacientes com câncer da vesícula biliar apresentam colelitíase e que sofrem da doença por um período considerável antes do diagnóstico do câncer da vesícula biliar⁽²²⁾. Tem sido demonstrado que a incidência de câncer da vesícula biliar é maior nos países prevalentes em colelitíase^(27,28).

A ligação entre cálculos da vesícula biliar e carcinoma se relaciona ao trauma crônico e inflamação da mucosa da vesícula produzida pela presença do cálculo que induz displasia epitelial que pode predispor ao carcinoma. Evidências experimentais têm sido observadas neste sentido e o risco relativo de carcinoma está elevado quando os sintomas e sinais de colecistite se apresentam precocemente. Histologicamente, a colecistite está usualmente presente em associação com carcinoma e quando a colecistite crônica leva a calcificação da vesícula, o risco de malignidade está muito aumentado. O risco de câncer na "vesícula em porcelana" é muito elevado (20% dos casos) e justifica a colecistectomia profilática.

As dimensões do cálculo poderiam estar relacionadas com a maior frequência do tumor. Esta associação positiva foi observada em alguns estudos e não observados em outros. A explicação positiva seria que os cálculos maiores estariam presentes há mais tempo, levando a maior tempo de exposição a fatores cancerígenos; assim a litíase assintomática, principalmente com cálculos grandes, pode ser perigosa em pacientes acima de 50 anos. O tipo de cálculo (colesterol, misto ou pigmento) parece não haver correlação com a presença de câncer ou de lesões precursoras. Também não tem sido comprovada a correlação entre o número de cálculos e neoplasia. Sumiyoshi e col. observaram que pacientes com múltiplos cálculos apresentam mais sintomas biliares do que os que têm cálculo único,

propiciando aos pacientes com cálculo único maior tempo de doença, enquanto que Kijima e col. observaram câncer de vesícula biliar mais frequentemente em pacientes com cálculos múltiplos^(22,29,50).

Apesar de modelos experimentais sugerirem possível papel dos carcinógenos na produção do câncer de vesícula biliar, como o dimetilnitrosamina associado a cálculos de colesterol ou o 3-metilcolantreno, isto não tem sido observado em humanos^(17,30).

As neoplasias benignas da vesícula biliar, como o adenoma, têm demonstrado uma relação direta com carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo, principalmente na presença de colelitíase. Estudos têm demonstrado que estes pólipos maiores que 10 mm de diâmetro apresentam o maior potencial maligno e, se diagnosticados em pacientes assintomáticos, mesmo na ausência de cálculos, a colecistectomia está recomendada^(2,9). Os pólipos precisam ser removidos se forem sésseis mesmo que menores que 10 mm e pediculados maiores que 10 mm^(31,32). Também devem ser removidos se localizados junto ao parênquima hepático em pacientes acima de 40 anos^(19,24). Na China, a infecção pelo *Clonorchis sinensis* e a colangite piogênica têm sido cogitadas pelo possível papel etiológico. Outros fatores associados com o câncer da vesícula biliar são as comunicações anômalas entre os ductos pancreático e biliar, cistos de colédoco, doença inflamatória intestinal crônica, infecção tifóidea da vesícula e polipose colônica^(3,35,40,57).

PATOLOGIA

Uma variedade de tipos histológicos de câncer da vesícula pode ser observada. O adenocarcinoma é o mais frequentemente observado, em 80% dos casos, o indiferenciado em 6%, carcinoma escamoso em 3%, tumores mistos ou acantomas em 1% dos casos. Uma grande variedade de outras lesões ra-

ras inclui tumores carcinóides, sarcomas, melanomas e linfomas. Macroscopicamente os tumores produzem espessamento difuso da vesícula com infiltração de estruturas adjacentes, embora projeções papilares na luz da vesícula possam ocorrer⁽²³⁾.

A disseminação do câncer da vesícula pode ocorrer por invasão local para o fígado e outras estruturas adjacentes como o duodeno, cólon e parede abdominal. O ducto hepático comum é frequentemente envolvido por extensão direta, particularmente com tumores originados do colo da vesícula ou da bolsa de Hartmann. Nesta via o câncer da vesícula pode simular tumores de via biliar hilar. A disseminação hematogênica, através da drenagem venosa do colo da vesícula com o ducto cístico e o lobo quadrado, pode também ocorrer em fase precoce. Aproximadamente 10% dos pacientes na apresentação têm pequenas lesões não invasivas confinadas à vesícula, encontradas no momento da colecistectomia por cálculos. Quando a infiltração difusa do carcinoma está presente na camada subserosa, a metástase para linfonodos, bem como a invasão do fígado foram encontradas frequentemente.

O adenocarcinoma pode ser dividido de acordo com a característica histológica predominante de diferenciação em adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma tubular bem diferenciado, adenocarcinoma moderadamente diferenciado e maldiferenciado, adenocarcinoma mucinoso e carcinoma de células em anel de sinete. O adenocarcinoma papilar é o que apresenta o melhor prognóstico quando limitado à mucosa.

O carcinoma da vesícula geralmente se origina no corpo da vesícula e raramente no ducto cístico. A invasão hepática é devido à extensão direta através dos canais linfáticos, ductos de Luschka ou combinação de ambos.

A vesícula biliar é caracterizada histologicamente por ter uma parede fina e não muscular da mucosa. Por essa re-

lação anatômica é mais fácil para tumores originados neste órgão invadirem estruturas vizinhas.

As formas de invasão do carcinoma da vesícula são por via linfática, vascular, intraperitoneal, neural, intraductal e direta. A frequência de invasão do fígado pelo carcinoma da vesícula varia de 35% a 92% e depende do local do carcinoma na parede da vesícula, se no lado peritoneal ou se o leito estiver envolvido. A invasão do ligamento hepatoduodenal constitui uma das principais razões para irressuscitabilidade. Nestas situações o comprometimento linfático, venoso e perineural ocorre em mais de 75% dos casos. O comprometimento linfonodal ocorre em 35% a 70% dos pacientes. A extensão através da superfície peritoneal é geralmente observada em 25% a 30% dos casos e invasão do cólon, duodeno, pâncreas e estômago é visto em 10% a 20%. Um dos achados mais característicos é a invasão para linfonodos locais em um estágio muito precoce. A incidência do envolvimento do linfonodo cístico é de 42% a 79%.

Os linfonodos regionais relacionados com o câncer da vesícula biliar são: ducto cístico, pericoledociano, hilar, celíaco, periduodenal, periportal, peripancreático e mesentérica superior. Os linfonodos hilares incluem aqueles ao longo da veia cava inferior, artéria hepática, veia porta e pedículo hepático.

O câncer da vesícula usualmente metastatiza para os pulmões, pleura, diafragma e intra-abdominal, onde qualquer local pode ser envolvido.

A classificação do carcinoma da vesícula biliar em cinco estágios, por Nevin e col., tem sido largamente utilizada⁽³⁹⁾. O estágio I consiste no envolvimento intramucoso somente (*in situ*); estágio II, envolvimento da mucosa e muscularis; estágio III, comprometimento transmural (mucosa, muscular e serosa); estágio IV, envolvimento transmural e linfonodo cístico; estágio V, envolvimento hepático contíguo por metástase ou metástase distante. Este estadiamento

tem sido bem relacionado com o prognóstico.

A Sociedade Japonesa de Cirurgia Biliar realizou estudo histológico e classificou em cinco grupos, de acordo com a profundidade da invasão através da parede da vesícula: 1- limitada à camada mucosa, incluindo os seios de Rokitsky Aschoff (m); 2- avança a camada muscular própria (pm); 3- estende até a camada subserosa (ss); 4- envolvimento da serosa (se); 5- carcinoma invadindo órgãos adjacentes, como o duodeno, fígado e cólon (si). Metástase linfonodal positiva, invasão dos linfáticos e infiltração perineural aumenta com a profundidade da invasão do carcinoma⁽²⁵⁾.

O estadiamento clínico depende da avaliação ultra-sonográfica, tomográfica e até mesmo da exploração cirúrgica.

A classificação TNM da AJCC é a seguinte⁽⁴¹⁾:

- T (Tumor primário);
- Tx - Tumor primário não avaliado;
- To - Não há evidência de tumor;
- Tis - Carcinoma *in situ*;
- T1 - Tumor invade a lâmina própria ou camada muscular;
 - T1a - Tumor invade a lâmina própria;
 - T1b - Tumor invade a camada muscular;
- T2 - Tumor invade o tecido conjuntivo perimuscular sem extensão além da serosa ou para o fígado;
- T3 - Tumor compromete a serosa (peritônio visceral) ou invade diretamente um órgão adjacente ou ambos (extensão de 2 cm ou menos dentro do fígado);
- T4 - Tumor se estende mais que 2 cm e/ou para 2 ou mais órgãos adjacentes (estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento, ducto biliar extra-hepático, qualquer envolvimento do fígado);
- N - (Linfonodos regionais);
- Nx - Linfonodos regionais não podem ser avaliados;
- No - Ausência de metástase para linfonodos regionais;
- N1 - Metástase para o ducto cístico,

- pericoledociano e/ou hilar (ligamento hepatoduodenal);
- N2 - Metástase peripancreática (só cabeça); periduodenal; periportal, celíaco e/ou linfonodos de mesentérico superior;
- M - (Metástase);
- Mx - Metástase distante não pode ser avaliado;
- Mo - Ausência de metástase distante;
- M1 - Metástase distante presente.

Estadiamento

Estádio 0	Tis	NO	MO
Estádio I	T1	NO	MO
Estádio II	T2	NO	MO
Estádio III	T1	N1	MO
	T2	N1	MO
	T3	NO	MO
Estádio IV A	T3	N1	MO
	T4	NO	MO
Estádio IV B	T4	N1	MO
	Qq T	N2	MO
	Qq T	QqN	M1

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de carcinoma da vesícula é geralmente realizado quando a doença se encontra em estágio avançado. Os sintomas são inespecíficos, o que impede a detecção precoce. O mau prognóstico se deve ao elevado percentual de tumores avançados no momento da operação. O tumor cresce lentamente e permanece assintomático ou apresenta sintomas que são indistinguíveis daqueles da doença benigna.

A doença pode apresentar-se em três estágios, de acordo com a extensão da invasão tumoral.

a. *Estágio não invasivo* - carcinoma *in situ* e tumor não penetrante da parede da vesícula geralmente não produzem sintomas. Entretanto os sintomas podem, quando presentes, ser atribuídos a cálculos, variando de dispepsia vaga ou cólica biliar a colecistite aguda ou crônica e, ocasionalmente, icterícia. O diagnóstico de carcinoma é feito somente se a colecis-

tectomia for realizada por cálculos sintomáticos. Pode ocorrer em até 10% dos casos, apresentando elevado índice de cura.

b. *Estágio invasivo precoce* - a maioria destes pacientes não apresentam sintomas, porém a invasão do colo da vesícula ou ducto cístico pode produzir sintomas obstrutivos indistinguíveis daqueles devido a cálculos. Mucocele ou empiema pode ocorrer, produzindo massa abdominal palpável. Ocasionalmente, o tumor papilar pode produzir obstrução do ducto cístico sem invasão por impacto do tumor na bolsa de Hartmann. A invasão precoce da serosa e leito da vesícula pode levar a dor do tipo visceral que pode ser abdominal ou referida na escápula direita. Metástase linfonodal pode estar presente e neste estágio precoce pode ser limitada à área ressecável.

c. *Estágio invasivo tardio* - nesta fase os sintomas estão geralmente presentes. O paciente pode notar alterações na sintomatologia de cálculos devido à doença maligna. Características sistêmicas inespecíficas como anorexia, mal-estar, perda de peso, náusea e vômitos são comuns. O tumor pode apresentar-se como distúrbios gastrointestinais inespecíficos ou com característica de doença maligna gastrointestinal de origem incerta.

A invasão do ducto hepático comum ou metástase linfonodal extensa, produzindo compressão do ducto biliar comum, pode levar a icterícia. A presença de icterícia em 85% dos casos denota tumor irressecável. Outras características, tais como massa abdominal, ascite e obstrução duodenal, são também associadas com irressecabilidade. Sangramento gastrointestinal pode resultar de envolvimento gástrico ou duodenal pelo tumor ou úlcera péptica benigna. Piehler e Crichlow observaram que 76% dos pacientes sintomáticos apresentavam

dor, 38% icterícia, 32% náusea e vômitos e 39% perda de peso⁽⁴⁴⁾. Outras características incluem metástase extra-abdominal, secreção de hormônios de tumores carcinóides e acantose nigricans. Em registro de Wanebo e col., os sintomas foram, em ordem decrescente, dor abdominal, náusea e vômitos, perda de peso, icterícia, anorexia, distensão abdominal, prurido e melena⁽⁵⁵⁾.

O diagnóstico radiológico é difícil, particularmente para lesões precoces. A radiografia de abdome pode mostrar cálculos, massa tumoral ou ocasionalmente calcificação da vesícula. Esta calcificação, não produzindo a característica vesícula em porcelana, pode também estar associada a alterações malignas.

O colecistograma oral é incapaz de visualizar a vesícula em aproximadamente 90% dos casos devido à obstrução do ducto cístico ou porque a mucosa da vesícula não absorve o fluido para concentrar o material de contraste. A colangiografia venosa tem indicação limitada nas doenças hepatobiliares. A colangiografia transepática percutânea no paciente icterico pode demonstrar alterações dentro dos ductos biliares intra-hepáticos altamente sugestivos de carcinoma da vesícula. Devido ao modo de disseminação das lesões avançadas diretamente dentro da fossa vesicular, estenoses, distorções e falha de enchimento dos ductos biliares, abreviando os segmentos do fígado adjacente a esta área podem ser vistos. A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) é particularmente útil quando solicitada na ausência de ductos biliares intra-hepáticos dilatados. A CPER pode ser mais útil em pacientes não ictericos, sendo investigados para sintomas biliares quando doença maligna é suspeitada.

O estudo ultra-sonográfico em casos de carcinoma da vesícula biliar tem sido aprimorado. Os padrões ultra-sonográficos observados são a formação polipóide irregular, espessamento da parede vesicular localizado ou difuso, mas-

sa na loja vesicular, obstrução das vias biliares intra-hepáticas e massa no hilo hepático. A litíase biliar pode ser observada em até 60% dos casos e a vesícula em porcelana pode coexistir em 25% dos casos. Nas lesões polipóides a incidência de neoplasia não é alta, os pólipos de colesterol são os mais comuns e a ultra-sonografia não mostra sombra acústica^(4,34).

A presença de massas intraluminares geralmente de 2 a 3 cm, cujo diagnóstico diferencial deve ser feito com volumosos pólipos de colesterol, adenoma, cálculo sem sombra acústica ou coágulo, geralmente a mudança de decúbito afasta boa parte dessas lesões pela mobilidade. O espessamento da parede vesicular, localizado ou difuso pode passar despercebido e confundido com fenômenos inflamatórios, principalmente se associado a litíase. A presença de espessamento irregular ou mais acentuado que na colecistite pode sugerir o diagnóstico correto. Massa em loja vesicular é um achado frequente em pacientes com câncer de vesícula. Nos casos em que há necrose tumoral, há forte semelhança com um quadro de empiema e pode confundir o diagnóstico⁽³⁴⁾.

Dois aspectos ultra-sonográficos importantes para se poder suspeitar de câncer da vesícula biliar são cálculos fixos no fundo da vesícula (que podem estar presos por crescimentos tumoral) e dilatação dos ductos biliares intra-hepáticos mesmo sem massa tumoral em loja vesicular. Nas lesões polipóides, deve-se admitir a existência de malignidade em pólipos pediculados quando seu diâmetro for superior a 10 mm. Quando há cálculos pequenos e associados a debris, torna-se necessário análise cuidadosa das áreas hiperecogênicas dos cálculos e dos ecos hipoecóicos dos debris claramente separados.

Chijiwa e col. relatam que de 21.646 pacientes submetidos a exame ultra-sonográfico, havia 59 (0,27%) com carcinoma da vesícula. O diagnóstico corre-

to foi feito em 35 (59,3%). Em pacientes com tumores em fase avançada o exame ultra-sonográfico possibilita o diagnóstico pré-operatório em até 82% dos casos. A ultra-sonografia pode demonstrar ainda metástase hepática, linfonodos retroperitoneais e ascite⁽¹²⁾.

A tomografia computadorizada apresenta acurácia para demonstrar anormalidades da vesícula biliar, tais como massas na região da vesícula, espessamento da parede e massa intraluminal. Como em outros exames, as lesões avançadas são mais rapidamente diagnosticadas.

A ressonância magnética em pacientes com suspeita de câncer de vesícula pode ser utilizada para demonstrar a anatomia vascular e avaliar ressecabilidade de câncer invasivo.

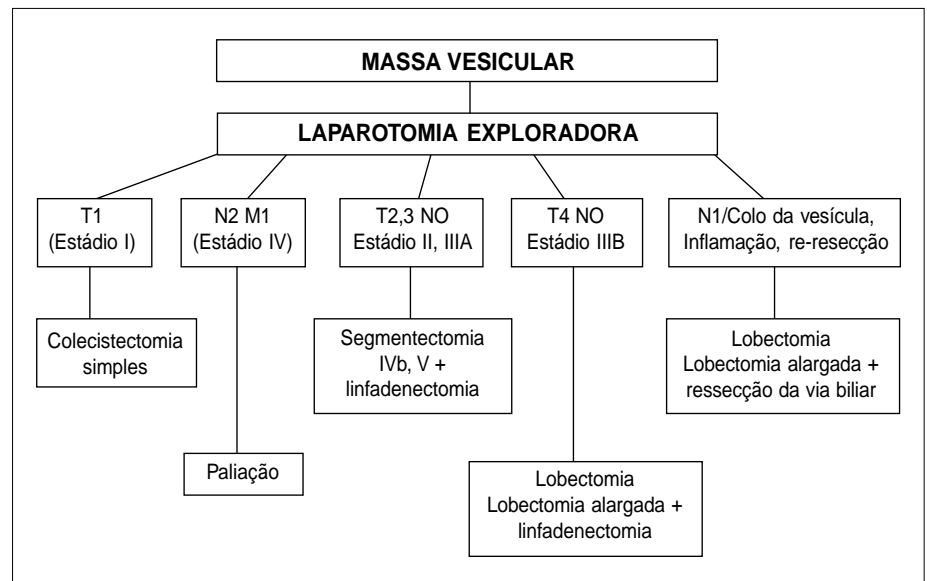
Alguns estudos procuram avaliar o câncer da vesícula biliar na era da colecistectomia videolaparoscópica. Em um estudo com 2.616 pacientes submetidos a colecistectomia videolaparoscópica, o achado incidental de câncer de vesícula foi observado em 24 pacientes (0,9%). Destes, 14 casos não foram diagnosticados no pré-operatório, intra-operatório e pós-operatório e 10 casos suspeitados por exames de imagem no pré-operatório ou observação intra-operatória, porém o diagnóstico definitivo só foi

confirmado no pós-operatório. Alguns autores recomendam colecistectomia laparoscópica somente para pacientes com carcinoma Tis ou T1 limitado dentro da camada muscular. Outras apresentações histológicas devem ser tratada com colecistectomia convencional^(16,33,51,52).

Uma das mais sérias complicações do câncer da vesícula tratado por videolaparoscopia é o implante de células cancerosas através da ferida onde a vesícula é extraída ou onde o laparoscópio ou dreno foi introduzido. O implante também pode acontecer por extravasamento do conteúdo da vesícula durante sua retirada. Nestas situações a vesícula sempre deve ser extraída através de sacos plásticos e todos os portais devem ser excitados e limpos com solução salina⁽⁵⁸⁾.

Considerando as limitadas vantagens clínicas associadas com a colecistectomia laparoscópica, parece inapropriado recomendar tratamento de qualquer neoplasia da vesícula potencial por laparoscopia, portanto a investigação cuidadosa por imagem deve ser realizada e qualquer massa na vesícula biliar é contra-indicação para colecistectomia laparoscópica^(16,33,58).

Bartlett e col. defendem o seguinte algoritmo⁽⁵⁾:



TRATAMENTO

O manuseio e o eventual resultado em câncer da vesícula biliar depende principalmente do modo de apresentação da doença, característica histológica e extensão do tumor⁽¹⁰⁾. O conhecimento da drenagem linfática, venosa e intraductal é importante na proposta terapêutica⁽⁵³⁾. As modalidades cirúrgicas incluem a simples colecistectomia, colecistectomia com linfadenectomia pericoledociana, ressecção em cunha do leito da vesícula (hemissegmentectomia IV e V) ressecção do hilo e ducto hepático comum com reconstrução biliar, lobectomia hepática direita, duodenopancreatectomia^(43,46). A hepatectomia total com transplante ortotópico do fígado não é atualmente recomendado no tratamento de pacientes com carcinoma primário de vesícula biliar. Embora uma variedade de características clínicas possam estar presentes, na prática os pacientes se apresentam com uma das três formas:

- Como um achado incidental no momento da colecistectomia para doença benigna;
- Como doença da via biliar suspeitada ou confirmada;
- Como doença maligna intra-abdominal óbvia avançada. Nesta situação não se justifica o tratamento curativo.

Cada uma das outras possibilidades devem ser consideradas.

ACHADO INCIDENTAL

O diagnóstico de carcinoma da vesícula é feito em aproximadamente um terço dos casos de forma incidental no momento da colecistectomia. Estes pacientes podem apresentar-se com colecistite aguda ou crônica sem suspeita de malignidade. Se um tumor de vesícula não suscitado é achado, o cirurgião deve avaliar completamente a extensão da invasão e decidir se realiza ou não procedimento curativo. Para o

carcinoma *in situ* ou limitado a muscular própria descoberto como achado incidental a ressecção isolada da vesícula é terapia suficiente. Se o tumor for avançado, procedimentos paliativos como derivação biliar ou duodenal somente serão realizados se indicados clinicamente^(48,49,55). O diagnóstico de tumor limitado à vesícula biliar é usualmente feito quando a vesícula biliar é excisada e aberta imediatamente após a remoção (o que deve ser realizado de rotina em todas as colecistectomias) ou pelo patologista quando examina a peça cirúrgica macroscópica e histologicamente. A boa prática cirúrgica estabelece que a vesícula removida deva ser aberta antes que a parede abdominal seja fechada e que qualquer lesão suspeita deva ser enviada imediatamente para exame de congelação. Entretanto, se não estiver claro, procedimento adicional deve ser realizado. Teoricamente o tratamento do tumor é mais fácil de ser alcançado por linfadenectomia regional combinada com excisão do fígado adjacente ao leito da vesícula. A denominada colecistectomia alargada envolve a remoção em bloco da adventícia e linfáticos adjacentes das vias biliares, veia porta e artéria hepática. Os limites desta dissecação se estende dos linfonodos por detrás da primeira e segunda porções do duodeno e cabeça do pâncreas, tronco celíaco e então para cima e para a base do fígado e *porta hepatis*. A extensão recomendada da ressecção do fígado varia de uma ressecção não anatômica em cunha do leito da vesícula até remoção formal dos segmentos IV e V, incluindo a fossa da vesícula ou mesmo lobectomia hepática direita⁽¹⁵⁾.

A ressecção em cunha, embora pareça ser o menos radical destes procedimentos é frequentemente difícil e complicado por perda sanguínea significativa devido à dissecação não anatômica. A hepatectomia direita é improvável de prolongar a sobrevida quando invasão mais extensa estiver presente.

Quando o diagnóstico de câncer é

feito pelo patologista após colecistectomia por doença benigna aparente (tumor oculto) é difícil definir a necessidade de cirurgia adicional. Para aquelas lesões invasivas que foram mal-interpretadas pelo cirurgião como alterações inflamatórias, a cirurgia adicional tem pouco valor, pois o implante tumoral alargado da colecistectomia original provavelmente já ocorreu.

A simples colecistectomia sem procedimento adicional deve ser realizada apenas naqueles tumores limitados da mucosa (Estágio I – T1 NO MO). O prognóstico é bom e a morbidade de uma cirurgia mais radical não é justificada. Ogura e col. utilizam procedimentos mais radicais em carcinoma que se estende além da camada mucosa, tais como colecistectomia alargada que inclui colecistectomia, ressecção em cunha do leito da vesícula e dissecação dos linfonodos do ligamento hepatoduodenal⁽⁴²⁾.

Em T2, a incidência de metástase linfonodal é de 46%. Nestes casos a simples colecistectomia não é procedimento adequado e sobrevida em cinco anos para ressecção radical é de 69%.

Segundo Bergdahl, a colecistectomia isolada é inadequada em tumores pT2 da vesícula próxima a área do leito hepático, portanto a colecistectomia isolada em pT2 só deve ser contemplada se o tumor não estiver em área próxima ao leito da vesícula e sim naqueles da porção peritoneal sem contato com órgãos adjacentes⁽⁷⁾. Em T3 a incidência de comprometimento linfonodal é de 54%, a colecistectomia é inadequada e a sobrevida em cinco anos de 67%. Naqueles pacientes T4, segundo Bartlett e col., o prognóstico é ruim independente da ressecção e que a morbidade da ressecção não é justificada⁽⁵⁾. Estudos recentes mostram que a ressecção é justificada se não houver envolvimento nodal grosseiro no momento da operação. Pacientes com doença linfonodal celíaca, retroportal e peripancreática não são candidatos a ressecção e apresentam os piores resultados.

Ogura e col. classificam para fins de ressecção um padrão de invasão hepática macroscópica e a localização do tumor em: a- confinado à vesícula; b- no leito hepático; e c- hilo hepático⁽⁴¹⁾. Naqueles confinados à vesícula a cirurgia é a ressecção hepática limitada, tais como a ressecção em cunha do leito da vesícula e ressecção dos segmentos IVa + V, mesmo para o tipo avançado. Aqueles do leito hepático que usualmente formam massa, a ressecção do leito deve ser radical. Para aqueles do hilo hepático deve ser realizada a ressecção hepática^(18,21).

DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO SUSPEITO OU CONFIRMADO

Segundo Piehler & Crichlow, isto foi observado em 8,6% dos casos⁽⁴⁴⁾. Nestas situações a investigação pré-operatória de tais pacientes deveria determinar se o paciente é candidato à cirurgia radical. Para os pacientes aptos, relativamente jovens, realizam-se exames adicionais (CT, angiografia, colangiografia e ultra-sonografia), para avaliar a ressecabilidade. Caso contrário, realizar procedimentos paliativos; para pacientes idosos utilizar técnicas não operatórias (endopróteses) que podem migrar, obstruir ou induzir colangite recorrente. A invasão do ligamento hepatoduodenal constitui uma das razões de irressecabilidade.

TRATAMENTO PALIATIVO

Segundo Wanebo e col., os sintomas mais frequentemente observados em ordem decrescente foram dor, náusea e vômitos, perda de peso, icterícia, anorexia, distensão abdominal, prurido e melena⁽⁵⁶⁾. O procedimento paliativo deve ser dirigido a eliminar aqueles sintomas e parece que o principal método para aliviar os sintomas seria remover a neoplasia que pode ser responsável por porção substancial da dor, o alívio da obstrução biliar e obstrução duodenal.

QUADRO 1 Procedimentos paliativos para o câncer da vesícula biliar

- A - Ressecções
- Colectistectomia
 - Colectistectomia + dissecação linfonodal
 - Colectistectomia + ressecção hepática
 - Em cunha
 - Segmento IV e V
 - Lobectomia D – (segmentos V, VI, VII, VIII)
 - Lobectomia D alargada (IV, V, VI, VII, VIII)
 - Duodenopancreatectomia + ressecção hepática
- B - Procedimentos de derivação biliar interna
- Ducto hepático comum
 - Ducto loar esquerdo
 - Operação de Longmire
- C - Procedimento de derivação alimentar
- Gastrojejunostomia

As operações paliativas realizadas para o câncer da vesícula são demonstradas no Quadro1⁽¹⁾.

A colangiojejunoanastomose pode aliviar o prurido em todos os pacientes dentro de 24 a 48 horas e não recorre no seguimento. A drenagem de um único lobo pode ser suficiente para a recuperação, embora os níveis de fosfatase alcalina permaneçam elevados. A anastomose no segmento III produz excelente palição devido à distância entre o local da anastomose e o local primário do tumor (técnica de Soupault & Couinaud)^(26,54).

A lobectomia hepática alargada combinada com duodenopancreatectomia deve ser reservado para pacientes com idade inferior a 65 anos e saudáveis, devido à elevada morbidade e mortalidade pós-operatória. Se o tumor permitir acesso ao ducto hepático comum ou ducto esquerdo, proximal à obstrução biliar, a anastomose em Y de Roux proporcionará alívio temporário da obstrução e deve ser empregado sempre que possível⁽¹⁵⁾. A operação de Longmire deve ser utilizada para palição hilar devido à obstrução por câncer quando

impossível a derivação na placa hilar⁽⁵⁴⁾. A derivação alimentar deve ser realizada através de gastrojejunostomia. Um benefício adicional é a capacidade de aliviar a dor associada à obstrução do ducto biliar em alguns pacientes por descomprimir a cápsula hepática. Deve haver uma seleção cuidadosa pré-operatória e técnica cirúrgica meticulosa. Os piores resultados são observados naqueles pacientes com níveis de bilirrubina pré-operatória superior a 25 mg/dl e icterícia de mais de seis meses de duração, pois há dano hepático irreversível.

RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia e a radioterapia não têm sido efetivas no tratamento do câncer da vesícula e a terapia adjuvante após colectistectomia ou ressecção hepática não tem sido encorajada.

O reconhecimento da elevada incidência de extensão local no momento do diagnóstico e a predominante insuficiência local após ressecção curativa têm levado ao uso de radioterapia pós-operatória como adjuvante cirúrgico. Devido à relativa infreqüência desta doença e alguns conceitos precoces de que este tumor pode ser radiorresistente, existem poucas séries registradas avaliando esta abordagem. A radioterapia intra-operatória na *porta hepatis* e no leito da vesícula em doença irressecável sem disseminação peritoneal ou hematogênica tem sido utilizada.

Estudo de Shirai e col. relata 20 pacientes que receberam radioterapia após cirurgia, sendo quatro após ressecção completa, 12 após ressecção parcial e quatro sem ressecção; a área irradiada incluía a *porta hepatis*, ducto biliar comum e área de drenagem de linfonodos regionais⁽⁴⁷⁾. Dos quatro com ressecção curativa, um sobreviveu 84 meses, os outros morreram aos 7, 8 e 33 meses. A média de sobrevida dos que se submeteram a ressecção parcial foi de oito meses. Os pacientes nos quais não foi realizada ressecção sobreviveram 2,6, 6 e 10 meses.

Os autores observaram uma melhora na expectativa de vida, entretanto, consideraram a série pequena e o tratamento não foi padronizado⁽⁶⁾.

As informações disponíveis sobre uso da radioterapia intra-operatória para carcinoma primário da vesícula são pequenas e, infelizmente, restrita a pacientes com tumores grandes e irressuscáveis. Neste grupo não há sobrevivência a longo prazo, o que não é surpresa, pois a incidência de metástase nestes pacientes é alta e a probabilidade de controle do tumor é pequena. Todo esforço deveria ser dirigido para os pacientes submetidos a ressecção completa ou com a doença residual mínima após colecistectomia⁽⁴⁷⁾.

PROGNÓSTICO

Desde que Maximilian Stoll descreveu carcinoma primário da vesícula biliar com base em dois casos de autópsia em 1777, a doença tem invariavelmente consequência fatal⁽¹⁴⁾. A sobrevida em cinco anos é inferior a 5%, não importando como foi tratado cirurgicamente. A razão para este prognóstico extremamente reservado tem sido geralmente atribuída ao diagnóstico tardio da doença devido a sintomas inespecíficos e a sinais que impedem o diagnóstico precoce.

Ogura e col. observaram que dos 1.686 casos ressecados, 383 (22,7%) desenvolveram complicações maiores e foram mais observados após ressecções hepáticas extensas, ocorrendo em 48,3% dos casos⁽⁴²⁾. A mortalidade operatória foi observada em 90 pacientes (5,3%). Aqueles submetidos a ressecções alargadas apresentaram maior mortalidade (17,9%) que aqueles submetidos a simples colecistectomia (2,9%) ou colecistectomia alargada (2,3%). A sobrevida em cinco anos após cirurgia radical foi de 50,7%, não radical de 6,2%, enquanto naqueles não ressecados ou não operados a sobrevida em três anos foi inferior a 5%.

De acordo com a profundidade da invasão, a sobrevida em cinco anos foi de 82,6% para o estágio m; 72,5% para o pm, enquanto que o ss, se e si foram 37,0%, 14,7% e 7,5% respectivamente.

No estudo de Gagner e col. a sobrevida em cinco anos foi de 59% para o estágio I; 40% para o estágio II; 9% para o estágio III; 7% para o estágio IV e 1% para o estágio V. No mesmo estudo em 273 pacientes, apenas 18 se apresentaram no estágio I no momento da cirurgia⁽²⁰⁾.

Chijiwa e col.⁽¹¹⁾ realizaram estudo para avaliar diferenças clinicopatológicas entre a sobrevivência pós-operatória a longo prazo e a curto prazo em pacientes com câncer avançado de vesícula biliar, uma vez que este autor observou dez pacientes com sobrevida superior a 5 anos e um paciente com sobrevida de 11 anos. Os fatores que significativamente diferenciaram a sobrevida a longo prazo através de regressão simples foram a profundidade da invasão, infiltração hepática, grau histológico, aparência grosseira, invasão perineural, vascular e linfática, metástase linfonodal e margem cirúrgica. Este estudo demonstrou que pacientes selecionados, mesmo com câncer avançado sobrevivem sem recorrência por longo período após colecistectomia alargada. Os fatores favoráveis que predizem sobrevivência a longo prazo foram: a- invasão da serosa; b- ausência ou escassa infiltração < 5 mm dentro do fígado; c- adenocarcinoma papilar ou bem diferenciado; d- ausência ou mínima invasão aos espaços perineural, linfático ou vascular; e e- metástase linfonodal limitada ao ligamento hepatoduodenal. Nakamura e col. relataram dois casos de sobrevida de dez anos após trisegmentectomia por câncer avançado de vesícula biliar⁽³⁶⁾.

SUMMARY

The incidence of carcinoma of the gallbladder is not well known but in-

crease with age in both sexes. The presence of gallstones is considered to be an important risk factor for carcinoma of the gallbladder. The diagnosis predicts a poor prognosis with 5-year survivals ranging from 3% to 5% in most series. The mean survival for patients who did not undergo resection varied between 2 and 6 months. It's clear, therefore, that carcinoma of the gallbladder remains a highly lethal disease and controversy continues concern its optimal management. The present study will review the diagnosis and management of gallbladder cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AJCC – Cancer Stages Handbook – American Cancer Society 5 edition 1998, 97-100 – Lippincott – Raven.
2. Aldridge MC; Bismuth H - Gallbladder Cancer: the polyp Cancer sequence. *Br J Surg* 77: 363-364, 1990.
3. Axelrod L; Munster AM; O' Brien TF - Typhoid cholecystitis and gallbladder cancer after an interval of 67 years. *J Am Med Ass* 217: 83-87, 1971.
4. Barros N; Castro C; Lavoura M; Machado MC; Cerri GG; Pinotti H W – Carcinoma da Vesícula biliar: estudo ultra-sonográfico de 27 casos. *Radiol Bras* 22: 231-234, 1985.
5. Bartlett DL; Fong Y; Fortner JG; Brennan MF; Blumgart LH - Long term results after resection for gallbladder cancer. *Ann Surg* 224: 639-646, 1996.
6. Beltz WR; Condom RE - Primary Carcinoma of the gallbladders. *Ann Surg* 180: 180-187, 1974.
7. Bergdahl I - Gallbladders Carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladders removed for presumed benign disease. *Ann Surg* 191: 19-27, 1980.
8. Busse PM; Cady B; Bothe Jr A; Jenkins R; Mc Dermott WV; Steele G; Stone MD - Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 15: 352-356, 1991.
9. Chijiwa K; Tanaka M - Polypoid lesion of the gallbladder: indications of carcinoma and outcome after surgeries for malignant polypoid lesion. *Int Surg* 79: 106-106-109, 1994.
10. Chijiwa K; Tanaka M - Carcinoma of the gallbladder: an appraisal of surgical resection. *Surgery* 115: 751-756, 1994.
11. Chijiwa K; Yamaguchi K; Tanaka M - Clinicopathologic difference between long-term and short-term postoperative survivors with advanced gallbladder carcinoma. *World J Surg* 21: 98-102, 1997.
12. Chijiwa K; Sumiyoshi K; Nakayama F - Impact of recent advances in hepatobiliary imaging techniques on the postoperative diagnosis of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 15: 322-327, 1991.
13. De Aretxabala X; Roa I; Burgo L - Gallbladder cancer in Chile: a report of 54 potentially resectable tumors. *Cancer* 69: 60-65, 1992.
14. De Stoll M - *Rationis medendi in nosocomio practico unindobonensi*, part I; Vienna, Bernardi 1777.

15. Donohue JH; Nagorney DM; Grant CS; Tsushima K; Ilstrup DAM; Adson MA - Carcinoma of the gallbladder: does radical resection improve outcome? *Arch Surg* 125: 237-242, 1990.
16. Fong Y, Brennan MF; Turnbull A - Gallbladder cancers discovered at laparoscopy. *Arch Surg* 128: 1054-1057, 1993.
17. Fortner JG - Experimental bile-ducts Cancer possibly induced by bile of humans with bile-duct cancer. *Cancer* 8: 683-686, 1955.
18. Fortner JF; Kim DK; Maclean BJ; Barret MK; Jwatsuki S; Turnbull AD - Major hepatic resections for neoplasia: Personal experience in 108 patients. *Ann Surg* 188: 363-371, 1978.
19. Furukawa H; Kosuge T; Shimada K; Yamamoto J; Iwata R; Ushio K - Small polypoid lesions of the gallbladder. *Arch Surg* 133: 735-739, 1998.
20. Gagner M; Rossi TL - Radical operations for carcinoma of the gallbladder. Present status in North America. *World J Surg* 15: 344-347, 1991.
21. Gall FP; Kokerling F; Scheele J; Schneider C; Honeberger W - Radical operations for carcinoma of the gallbladder: Present status in Germany. *World J Surg* 15: 328-336, 1991.
22. Hart J; Modan B; Shani M - Cholelithiasis in the aetiology of gallbladder neoplasms. *Lancet* 11: 1151-1153, 1971.
23. Henson DE; Albores - Saavedra J; Corle D - Carcinoma of the gallbladder: histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 70: 1493-1497, 1192.
24. Ishikawa O; Ohhigashi H; Imaoka S; Nakaizum A; Kitamura T - The difference in malignancy between pedunculated and sessile polypoid lesion of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 84: 1386-1396, 1989.
25. Japanese Society of Biliary Surgery: *The general rules for surgical and pathological studies on cancer of biliary tract* 2^o Edition kanehara Syuppan, Tokyo, 1986.
26. Jones, RS - Palliative Operative procedures for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 15: 348-351, 1991.
27. Jukemura J - *Colelitíase e risco de câncer de vesícula biliar*. Tese - Faculdade de Medicina (Universidade de São Paulo) - Doutorado - 1996, 84p.
28. Kelly TR; Chamberlain TR - Carcinoma of the gallbladder. *Am J Surg* 143: 737-742, 1982.
29. Kijima H; Watanabe H; Iwafuchi M; Ishihara N - Histogenesis of gallbladder carcinoma from investigation of early carcinoma and microcarcinoma. *Acta Pathol JPN* 39: 235-241, 1989.
30. Klamer TW; Max MH - Carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 156: 641-649, 1983.
31. Koga A; Watanabe K; Fukuyama T; Takiguchi S; Nakayama F - Diagnosis and operative indications for polypoid lesions of the gallbladder. *Arch Surg* 123: 26-31, 1988.
32. Kozuka S; Tsubone M; Yasui A; Hachisuka K - Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 50: 2226-2234, 1982.
33. Landford JE; Long JM - Laparoscopic cholecystectomy in neoplasms of the gallbladder. *Surgery* 114: 131-134, 1994.
34. Mincis R; Schmillierfitch J; Mincis M - Aspectos ultra-sonográficos do câncer primário da vesícula biliar. *Arq Gastroenterol* 31: 3-13, 1994.
35. Miyazaki K; Date K; Imamura S; Ogawa T; Nakayama F - Familial Occurrence of anomalous pancreatobiliary duct union associated with gallbladder neoplasms. *Am J Gastroenterol* 84: 176-179, 1989.
36. Nakamura S; Suzuki S; Konno H; Baba S; Muro H - Ten-year survival after hepatectomy for advanced gallbladder carcinoma: report of two cases. *Surgery* 117: 232-235, 1995.
37. Nakayama F - Recent progress in the diagnosis and treatment of carcinoma of the gallbladder. *World J. Surg* 15: 313-314, 1991.
38. Nervi F; Duarte I; Gomez G; Rodriguez G; Del Pino G; Fenesio R - Frequency of gallbladder cancer in Chile. *Int J Cancer* 41: 657-660, 1988.
39. Nevin JE; Morgan TJ; Kay S; King R - Carcinoma of the gallbladder. Staging, treatment and prognosis. *Cancer* 37: 141-149, 1976.
40. O' Connor R; Harding B; Green D; Coolican J. Primary Carcinoma of the gallbladder associated with ulcerative colitis. *Posgrad Med. J* 62: 871-872, 1986.
41. Ogura Y; Tobata M; Kawada Y; Mizumoto R - Effect of hepatic invasion on the choice of hepatic resection for advanced carcinoma of the gallbladder: histologic analysis of 32 surgical cases. *World J Surg* 22: 262-267, 1998.
42. Ogura Y; Mizumoto R; Isaji S; Kusuda T; Matsuda S; Tabata M - Radical operations for carcinoma of the gallbladder: Present status in Japan. *World J Surg* 15: 337-343, 1991.
43. Ouchi K; Suzuki M; Saijo S - Do recent advances in diagnosis and operative management improve the outcome of gallbladder carcinoma? *Surgery* 113: 324-329, 1993.
44. Piehler JM; Crichlow RW - Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 147: 929-942, 1978.
45. Rios-Dalenz J; Takabayashi A; Henson DE; Strom BL; Solowary RD - The epidemiology of cancer of the extra-hepatic biliary tract in Bolivia - *Int J Epidemiol* 12: 156-163, 1983.
46. Shien CT; Dunn E; Standard JE - Primary carcinoma of the gallbladder: a review of a 16 year experience at Waterberry Hospital Health Center - *Cancer* 47: 996-1005, 1981.
47. Shirai Y; Yoshida K; Tsukada K; Muto T; Watanabe H - Radical surgery for gallbladder carcinoma. *Ann Surg* 216: 565-570, 1992.
48. Shirai Y; Yoshida K; Tsukada K - Early Carcinoma of the gallbladder - *Eur J Surg* 158: 545-548, 1992.
49. Shirai Y; Yoshida K; Tsukada M; Muto T - Inapparent carcinoma of the gallbladder: an appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 215: 326-331, 1992.
50. Sumiyoshi E; Nagai K; Chijiwa K; Nakayama F - Pathology of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 15: 315-321, 1991.
51. Torres O J M; Costa DS; Lages Neto MCB; Gonçalves MJC; Silva AJR; Malafaia O - Colectomia videoparoscópica: análise dos 65 casos iniciais. *Rev Col Bras Cir* 22: 45-47, 1995.
52. Torres OJM; Costa DS; Silva AJR; Pedro WJS; Malafaia O - Colectomia por minilaparotomia. *Rev Bras Med* 51: 645-650, 1994.
53. Torres OJM; Ribeiro WG; Cintra JCA; Melo TCM; Macedo E.L. - Preparo pré-operatório do paciente icterico. *JBM* 75: 32-40, 1998.
54. Torres OJM; Ribeiro WG; Lima Neto TM; Alencar SN; Macedo EL - Operação de Longmire no tratamento paliativo de obstrução maligna da via biliar. *Rev Bras Med* 55: 338-339, 1998.
55. Torres OJM; Silva WLR; Santos KMV - Carcinoma inaparente da vesícula biliar. *II Congresso Brasileiro de Prevenção do Câncer*, 18 a 21 de setembro de 1996, São Luís-MA.
56. Wanebo HJ; Castle WN; Fechner RE - Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion. *Ann Surg* 195: 624-629, 1982.
57. Wilson AS; Princenthal RA; Law B; Leopold GR - Gallbladder carcinoma in association with polyposis coli. *Br J Radiol* 60: 771-773, 1987.
58. Yamaguchi K; Chijiwa K; Ichimiya H; Sada M; Kowakami K; Konami K; Tanaka M - Gallbladder Carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 131: 981-984, 1996.