

Câncer primário da vesícula biliar: estudo da sobrevida em 40 casos

PAULO CÉSAR ALVES CARNEIRO¹

Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e Faculdade de Medicina da UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil.

Resumo

Foi analisada a sobrevida de 40 pacientes (39 do sexo feminino e um do masculino) portadores de câncer primário da vesícula biliar. A sobrevida dependeu do nível de invasão da parede vesicular (Classificação de Nevin e colaboradores), a qual variou de seis dias a três anos, sete meses e 22 dias, cuja sobrevida média foi de 5,5 meses. A sobrevida global (método atuarial de Kaplan & Meier) foi de 18% (seis meses) e 15% (um ano). Enfatiza a necessidade de obtenção de um diagnóstico mais precoce, utilizando os métodos modernos de diagnóstico por imagem, pois, clinicamente, o diagnóstico precoce é impossível. Compara os seus resultados com os relatados na literatura médica.

Unitermos: vesícula biliar; câncer da vesícula biliar; prognóstico; sobrevida

Introdução

O câncer da vesícula biliar é considerado uma doença de mulheres idosas, de progressão rápida, de difícil diagnóstico pré e intra-operatório, de tratamento cirúrgico geralmente ineficaz e geralmente com um péssimo prognóstico, apesar dos recentes avanços da Medicina, da Ciência e da Tecnologia, em especial com o controle clínico dos pacientes cirúrgicos e do tratamento rádio e/ou quimioterápico [1-5].

Os fatores contribuintes para um péssimo prognóstico são: a idade avançada, agressividade biológica do tumor, similaridade com doença benigna da vesícula biliar, retardo no diagnóstico, péssimas condições clínicas dos pacientes, afecções associadas, erro no diagnóstico pré e intra-operatório, e, às vezes, na histopatologia, presença de metástases e o atraso na instituição do tratamento cirúrgico [1, 2, 6-11, 18].

O percentual de pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar (CPVB) que atingem cinco anos de sobrevida é menor que 5%, na maioria da literatura especializada [12, 13]. Entretanto, taxas de sobrevida de cinco anos (64%) e de 10 anos (44%) foram relatadas para carcinoma da vesícula biliar confinado histologicamente à mucosa e submucosa [12].

Numa revisão de 49 pacientes tratados no "Scott and White Clinic", nos EUA, foi observada uma sobrevida extremamente favorável, com relatos de que em parte foi devida à utilização da quimio e/ou radioterapia associada ao tratamento cirúrgico [7].

O objetivo do presente trabalho é analisar a sobrevida de 40 pacientes portadores de CPVB do Departamento de Cirurgia (Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho) da Faculdade de Medicina da UFRJ, no período de 15 de março de 1978 a 31 de dezembro de 1989.

Casuística e Método

A idade foi variável de 34 a 88 anos, com uma idade média de 59,5 anos, e a mediana de 60,5 anos. A maioria absoluta ocorreu no sexo feminino (39 anos - 97,5%).

Foi realizada uma revisão criteriosa de todas as lâminas de histopatologia.

Houve uma predominância do estágio V (32 casos - 80%), conforme é observado na Tabela 1.

Os adenocarcinomas foram subdivididos, de acordo com o grau de diferenciação celular, em três grupos: bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado.

¹Professor Adjunto da Faculdade de Medicina - UFRJ. Cirurgião do Hospital Geral de Bonsucesso, Ministério da Saúde. Livre-Docente da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO) e da Universidade Gama Filho (UGF). Doutor e Mestre em Medicina (Cirurgia Geral) da FMUFRJ. Especialista (CBC, PUC, CFM). Ex-residente do INCa. TCBC. Endereço do autor para correspondência: Rua Monsenhor Alves da Rocha, 140, sala 714, Penha - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21070-540

Tabela 1. Distribuição dos pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, de acordo com o tipo histológico. HUCFF²-UFRJ (mar/78-dez/89).

Tipos histológicos	Número de pacientes	Porcentagem
Adenocarcinoma		
bem diferenciado	23	57,5
moderadamente diferenciado	5	12,5
pouco diferenciado	7	17,5
não especificado	2	5,0
Carcinoma indiferenciado	1	2,5
Rabdomiossarcoma	1	2,5
Neoplasia maligna não classificada	1	2,5
Total	40	100,0

O tipo histológico mais freqüente foi o adenocarcinoma (37 casos - 92,5%), em seus vários graus de diferenciação. Destes, o adenocarcinoma bem diferenciado ocorreu em 23 casos (57,5%) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, de acordo com o estadiamento. HUCFF²-UFRJ (mar/78-dez/89).

Estadiamento	Número de pacientes	Porcentagem
Estágio I	-	-
Estágio II	2	5,0
Estágio III	6	15,0
Estágio IV	-	-
Estágio V	32	80,0
Total	40	100,0

O estadiamento foi baseado na Classificação de Nevin e cols. [14], que classifica os pacientes em cinco estágios:

- estágio I: envolvimento somente da mucosa;
- estágio II: envolvimento da mucosa e muscular;
- estágio III: envolvimento da serosa;
- estágio IV: envolvimento da serosa e linfonodo cístico;
- estágio V: envolvimento do fígado por extensão direta ou metástases para outros órgãos.

O tratamento cirúrgico paliativo foi procedido em 36 casos (90%).

A sobrevida média foi calculada em meses, considerando o tempo transcorrido entre o diagnóstico histopatológico e a data do último controle médico ou data dos óbitos dos pacientes.

As curvas de sobrevida foram determinadas, utilizando-se o método atuarial de Kaplan & Meier [15], em microcomputador.

Resultados

A sobrevida dos pacientes portadores de CPVB variou de seis dias a três anos, sete meses e 22 dias, com uma sobrevida média de 5,5 meses.

A menor sobrevida ocorreu numa paciente branca, 59 anos de idade, natural de Sergipe, portadora de coledocolitíase com icterícia obstrutiva associada às manifestações clínicas de colangite, com tempo médio de queixa clínica de três meses. Foi submetida à laparotomia exploradora com biópsia, cujo resultado histopatológico por inclusão em parafina evidenciou carcinoma indiferenciado (estágio V). A paciente faleceu no sexto dia de pós-operatório por choque séptico.

Contudo, a maior sobrevida foi numa paciente preta, 46 anos de idade, portadora de colelitíase, com tempo médio de queixa clínica de dois meses. Executou-se colecistectomia simples, cujo diagnóstico histopatológico por inclusão em parafina foi adenocarcinoma bem diferenciado da vesícula biliar (estágio III), a qual não apresentou complicações pós-operatórias imediatas.

A sobrevida global, segundo o método de Kaplan & Meier, em seis meses e um ano, foi de 18% e 15%, respectivamente (Gráfico 1).

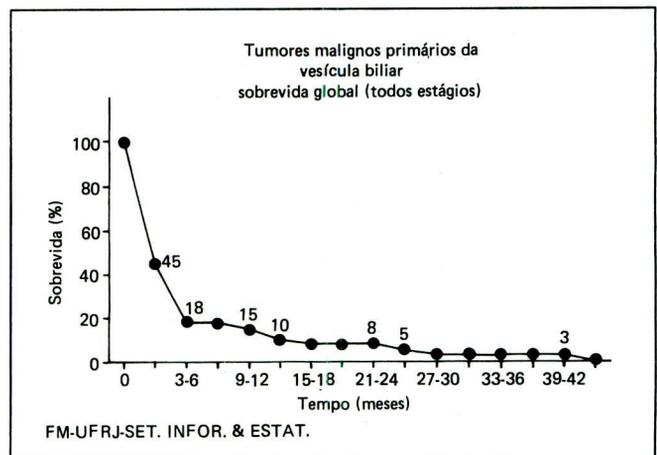


Gráfico 1. Curva atuarial de sobrevida de todos os pacientes.

Nos 23 casos (57,5%) de adenocarcinoma bem diferenciado da vesícula biliar, a sobrevida de seis meses foi de 26% e a de um ano, 22% (Gráfico 2).

Não houve sobrevida superior a um ano nos pacientes portadores de adenocarcinoma pouco diferenciado (Gráfico 3).

Nos pacientes portadores de carcinoma pouco diferenciado, rabdomiossarcoma, neoplasia maligna não classificada, a sobrevida foi de seis dias, 18 dias e oito dias, respectivamente.

No estágio II (dois casos) foi de 50% a sobrevida de seis meses e um ano (Gráfico 4). Enquanto no estágio III (seis casos) foi de 33% e 17% a sobrevida de seis meses e um ano, respectivamente (Gráfico 5).

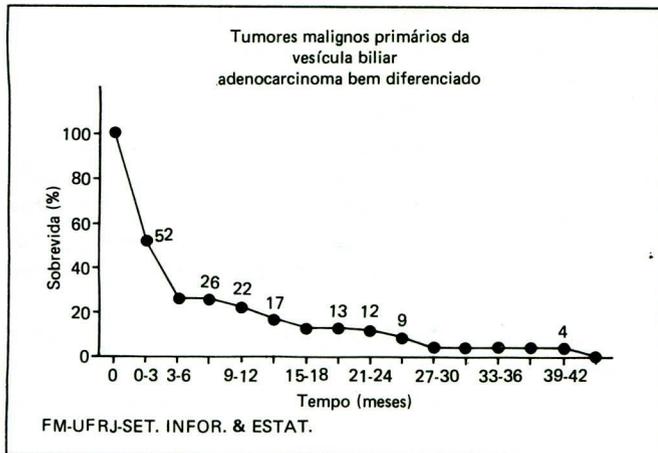


Gráfico 2. Curva atuarial de sobrevida dos pacientes portadores de adenocarcinoma bem diferenciado da vesícula biliar.

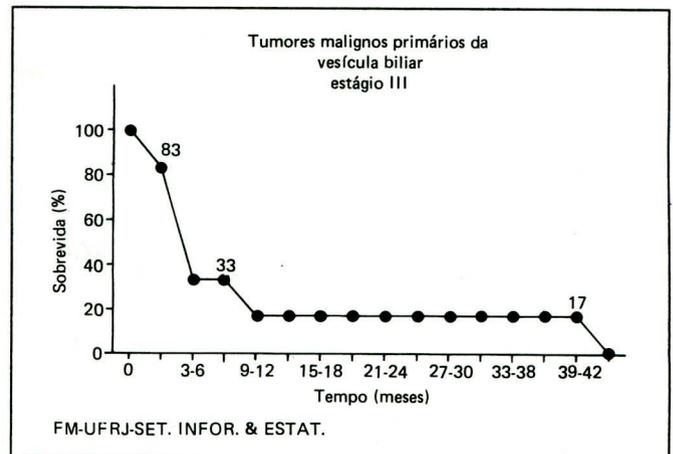


Gráfico 5. Curva atuarial de sobrevida no estágio III (vesícula biliar).

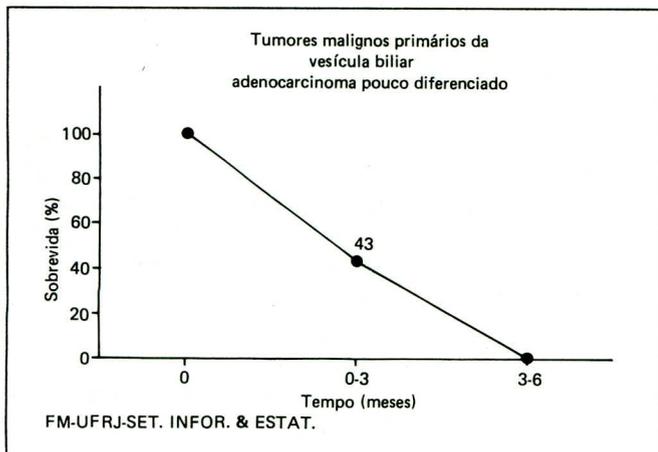


Gráfico 3. Curva atuarial de sobrevida dos pacientes portadores de adenocarcinoma pouco diferenciado da vesícula biliar.

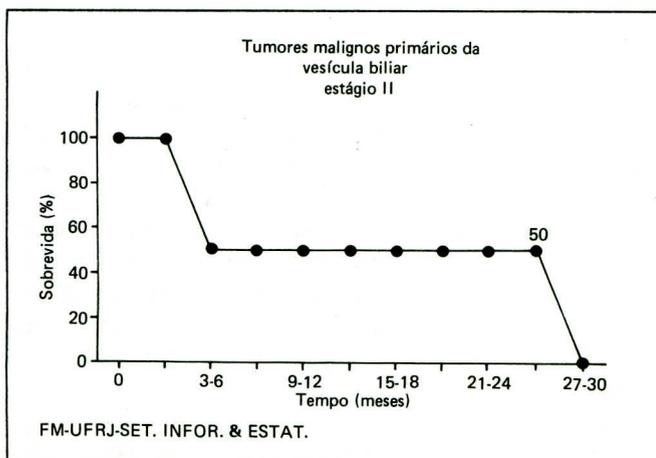


Gráfico 4. Curva atuarial de sobrevida no estágio II (vesícula biliar).

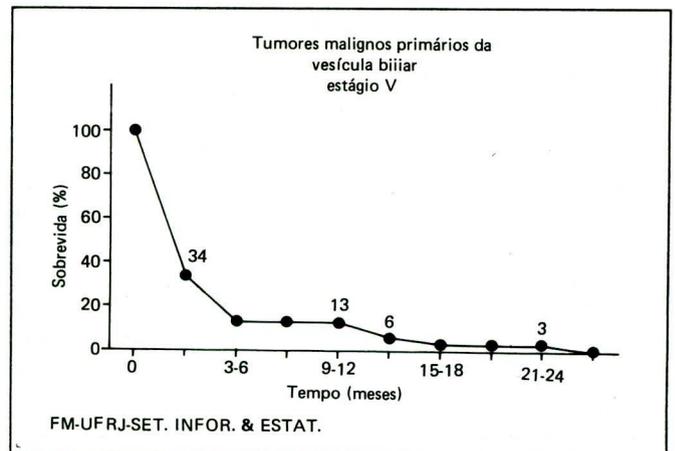


Gráfico 6. Curva atuarial de sobrevida no estágio V (vesícula biliar).

A maioria dos pacientes (32 casos - 80%) era portadora de doença em fase avançada (estágio V), cuja sobrevida de três meses, seis meses e um ano foi de 34%; 13% e 13%, respectivamente. Neste grupo nenhum paciente sobreviveu por mais de dois anos (Gráfico 6).

A colecistectomia simples sem procedimento cirúrgico associado foi procedida em três pacientes com doença restrita à vesícula biliar; contudo, apresentavam invasão neoplásica até a camada serosa (estágio III) e, conseqüentemente, tal cirurgia não promoveu uma melhor sobrevida, que foi de 33% em seis meses e em um ano (Gráfico 7).

A sobrevida da paciente submetida a tratamento cirúrgico radical (colecistectomia + ressecção em cunha do leito hepático + esvaziamento linfonodular), cuja histopatologia constatou adenocarcinoma moderadamente diferenciado (estágio V), foi de quatro meses e 15 dias, portanto, inferior à sobrevida média dos pacientes, que foi de 5,5 meses.

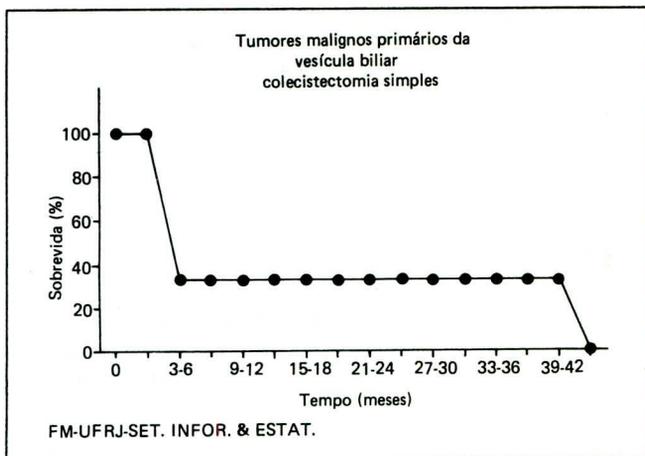


Gráfico 7. Curva atuarial de sobrevida dos pacientes submetidos apenas à colecistectomia.

No grupo das lesões irressecáveis, onde foram executadas laparotomia e biópsia apenas, o prognóstico foi péssimo, pois a sobrevida atuarial em três meses foi de 22% e nula em seis meses (Gráfico 8).

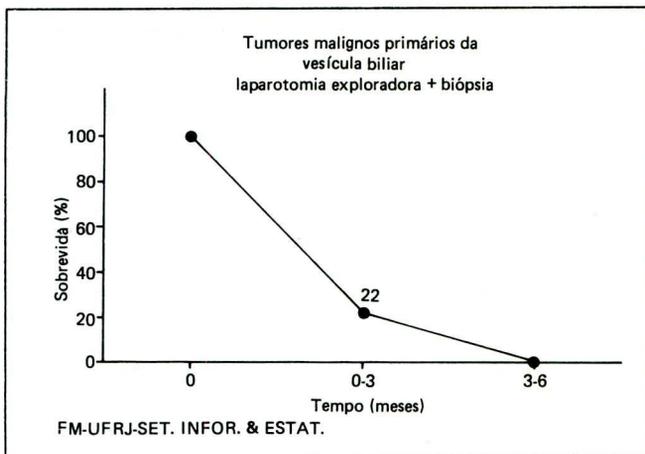


Gráfico 8. Curva atuarial de sobrevida dos pacientes submetidos apenas à laparotomia e biópsia.

Discussão

O tempo de sobrevida do câncer primário da vesícula biliar após diagnóstico e tratamento tem sido uniformemente sombrio, considerando-se principalmente os seguintes motivos: ocorrência em idade adiantada; diagnóstico tardio; as relações anatômicas possibilitam sua fácil disseminação às áreas próximas e ainda, muito frequentemente, constituem lesões irressecáveis ou incuráveis [16, 17].

O prognóstico guarda relação direta com o grau de profundidade da infiltração neoplásica [14]. Na análise da sobrevida, seis de 10 doentes nos quais os exames histopatológicos da vesícula biliar demonstraram cân-

cer intramucoso (estágio I) sobreviveram mais de cinco anos, contrariamente a 23 doentes em que o tumor infiltrava toda a espessura da parede vesicular, onde somente dois estavam vivos em cinco anos [14].

Outros fatores de valor prognóstico relativo são: o tamanho da lesão; o tipo histopatológico; a precocidade do tratamento cirúrgico; a radicalidade da cirurgia (tumores atingindo até a camada muscular); a terapêutica complementar; os recursos das distintas instituições [5, 7, 8, 16, 18].

O prognóstico depende principalmente do estágio anatomopatológico em que o paciente é encontrado no momento da intervenção, muito mais do que o tipo de intervenção procedida [16].

A sobrevida média variou de um mês [9] a 45 meses [19], sendo esta última baseada em casos curáveis, conforme está assinalada na Tabela 3.

Nesta casuística, a sobrevida média foi de 5,5 meses, comparável aos achados de outros autores [19-23].

Um caso de adenocarcinoma com invasão mínima da parede, que sobreviveu 28 anos dentre um total de 151 casos de câncer da vesícula biliar, foi descrito na literatura [24].

A nossa maior sobrevida foi de três anos, sete meses e 25 dias.

Oitenta por cento dos pacientes portadores de CPVB faleceram antes de um ano [16, 25]. Na casuística ora analisada, 85% dos pacientes faleceram dentro de um ano (Gráfico 1).

Similarmente aos relatados da literatura [14, 17], os pacientes portadores de adenocarcinoma bem diferenciado tiveram uma melhor sobrevida em relação aos portadores de adenocarcinoma pouco diferenciado (Gráficos 2 e 3).

A sobrevida dos nossos pacientes, estudados estatisticamente, dependeu fundamentalmente do nível de invasão da parede vesicular de acordo com a Classificação de Nevin e cols. [14] (Gráficos 4, 5 e 6).

O tipo de procedimento cirúrgico executado não exerceu efeito identificável sobre a sobrevida dos nossos pacientes (Gráficos 7 e 8).

Há relatos de que as operações mais extensas não aumentam significativamente a sobrevida dos pacientes [5]. No presente estudo, não ocorreram casos de hepatectomias ou duodenopancreatectomias por câncer da vesícula biliar.

A Tabela 4 mostra que a sobrevida de cinco anos varia de zero [20, 27] (presente estudo) a 66,5% [10], sendo que esta última refere-se, exclusivamente, a casos de neoplasia confinada à vesícula biliar. A maioria dos autores refere uma sobrevida de cinco anos menor ou igual a 5% (Tabela 4).

Atualmente, a nossa esperança para melhorar o prognóstico dessa neoplasia é poder esclarecer o diagnóstico em uma fase mais inicial, principalmente através de uma investigação com ultra-sonografia e/ou tomografia

Tabela 3. Estudo comparativo da sobrevida média (meses) em pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, segundo vários autores.

Autores	Ano	Casos n°	Sobrevida média (meses)
Gradisar & Kelly [28]	1970	41	4,0
Pemberton e cols. [29]	1971	100 (91)*	4,0
Solan & Jackson [30]	1971	57 (45)**	6,0
Balaroutsos e cols. [19]	1974	22	***5,0 (45,0)****
Shani e cols. [9]	1974	345	1,0
Alcini e cols. [20]	1975	44	5,0
Csendes e cols. [31]	1975	46 (42)*	2,4
Weiskopf & Esselstyn Jr. [11]	1976	48 (45)*	14,4
Piebler & Criclow [32]	1977	48	7,5
Perpetuo e cols. [21]	1978	75	5,2
Gupta e cols. [6]	1980	328 (307)**	9,0
Palacio & Bedoya [22]	1980	67	5,0
Hamrick Jr. e cols. [33]	1982	69	4,5
Monteiro [34]	1985	100	15,2
Otero e cols. [35]	1985	35	8,0
Ziliotto Junior e cols. [36]	1985	22 (20 óbitos)	3,4
Nascimento e cols. [37]	1986	13	7,0
Lacatena e cols. [38]	1987	12	6,0
Lynch e cols. [23]	1989	43 (24)*****	5,0
Presente estudo	1992	40	5,5

* avaliados

** operados

*** casos incuráveis

**** casos curáveis

***** casos (Nevin III, IV e V)

Tabela 4. Estudo comparativo da freqüência da sobrevida de cinco anos em pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, segundo vários autores.

Autores	Ano	Casos	Sobrevida de cinco anos - %
Strauch [3]	1960	1061	1,0
Appleman e cols. [16]	1963	166	12,7
Gradisar & Kelly [28]	1970	41	1,0
Balaroutsos e cols. [19]	1974	22	9,1
Shani e cols. [9]	1974	345	4,7
Alcini e cols. [20]	1975	44	0,0
Treadwell & Hardin [5]	1976	43	16,2
Weiskopf & Esselstyn Jr. [11]	1976	48	4,2
Piebler & Criclow [32]	1977	47	2,1
Blalock Jr. [27]	1978	15	0,0
Vilata e cols. [39]	1979	59	5,0
Gupta e cols. [6]	1980	328 (327)*	1,8
Palacio & Bedoya [22]	1980	67	1,5
Shieh e cols. [10]	1981	48	** 12,5 ***
Hamrick Jr. e cols. [33]	1982	69	1,4
Diez e cols. [40]	1983	45	10,6
Monteiro [34]	1985	100	4,0
Nascimento e cols. [37]	1986	13	0,0
Roberts & Daugherty	1986	49	12,0
Ouchi e cols. [41]	1987	40	38,4
Presente estudo	1992	40	0,0

* operados

** global

*** confinado à vesícula biliar

computadorizada, ou ainda com ressonância magnética e métodos laboratoriais mais específicos, já que pelo exame clínico o diagnóstico precoce é impossível.

É indispensável procedermos à abertura da vesícula biliar com o exame minucioso de rotina e solicitarmos o exame histopatológico por congelação nos casos suspeitos, para um melhor planejamento e execução de uma conduta terapêutica adequada. Com esta conduta, seguramente haverá maior probabilidade de sobrevida.

Conclusões

1. O tipo de procedimento cirúrgico executado não exerceu efeito identificável no aumento da sobrevida dos nossos pacientes, considerando que a maioria era portadora de neoplasia maligna em fase avançada (estádio V).

2. O câncer primário da vesícula biliar constitui uma doença rapidamente progressiva com prognóstico sombrio. A sua sobrevida dependeu fundamentalmente do nível de invasão da parede vesicular, variando de seis dias a três anos, sete meses e 22 dias, cuja sobrevida média foi de 5,5 meses, comparativamente aos casos avançados registrados na literatura. A sobrevida global, segundo o método de Kaplan & Meier, foi de 18% (seis meses) e 15% (um ano).

3. Atualmente, objetivando uma melhoria do prognóstico do CPVB, devemos tentar a obtenção de um diagnóstico mais precoce, utilizando os modernos métodos de diagnóstico por imagem, pois, clinicamente, o diagnóstico precoce é impossível.

Agradecimentos:

Ao Dr. Joel Francisco Gonçalves, Físico do Instituto Nacional de Câncer, pelos cálculos da sobrevida atuarial.

À Dra. Denise Conceição de Almeida, pela elaboração dos gráficos em microcomputador.

Summary

The survival of 40 patients (39 females and 1 male) carrying primary malignant tumours of the gallbladder was analysed. The survival depended upon the level of invasion of the bladder wal (Classification of Nevin and collaborators), which varied from six days to three years, seven months and twenty-two days; the average survival was of 5.5 months. The overall survival (Kaplan & Meier actuarial method) was of 18% (six months) and 15% (one year). It emphasizes the need for obtaining a more precocious diagnosis by using the modern image diagnosis methods, since clinically the precocious diagnosis is impossible. Its results are compared with those reported in the medical literature.

Key words: gallbladder; cancer of the gallbladder; prognosis; survival

Referências bibliográficas

- CUNHA JEM, MACHADO MCC, BACCHELLA T, BOVE P, RAIA AA. Carcinoma da vesícula biliar. Revisão e análise clínica de 54 doentes. Rev Ass Med Brasil 1978; 24: 53-6.
- NIGRO AJT, PUGLIESI Jr WJ, WECHI SL, AGUIAR A. Câncer da vesícula biliar. An Paul Med Cir 1978; 105: 63-70.
- STRAUCH GO. Primary carcinoma of the gallbladder presentation of seventy cases from the Rhode Island Hospital. Accumulative review of the last ten years of the american literature. Surgery 1960; 47: 368-83.
- THORBJARNARSON B, GLENN F. Carcinoma of the gallbladder. Cancer 1959; 12: 1009-15.
- TREADWELL TA, HARDIN WJ. Primary carcinoma of the gallbladder. The role of adjunctive therapy in its treatment. Am J Surg 1976; 132: 703-6.
- GUPTA S, UDUPA KN, GUPTA S. Primary carcinoma of the gallbladder. A review of 328 cases. J Surg Oncol 1980; 14: 35-44.
- ROBERTS JW, DAUGHERTY SF. Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Clin North Am 1986; 66: 743-9.
- CARNEIRO PCA. Tumores malignos primários da vesícula biliar: estudo de 40 casos. Rio de Janeiro, UNI-RIO, 1990; 234. (Tese Livre-Docência - Escola de Medicina e Cirurgia - Universidade do Rio de Janeiro).
- Shani M, Hart J, Modan B. Cancer of the biliary system: a study of 445 cases. Br J Surg 1974; 61: 98-100.
- SHIEH CJ, DUNN E, STANDARD JE. Primary carcinoma of the gallbladder: a review of a 16-year-old experience at the Waterbury Hospital Health Center. Cancer 1981; 47: 996-1004.
- WEISKOPF J, ESSELSTYN Jr CB. Carcinoma of the gallbladder. Am J Gastroenterol 1976; 65: 522-7.
- BERGDAHL L. Gallbladder carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladder removed for presumed benign disease. Ann Surg 1980; 191: 19-22.
- JOHNSON LA, LAVIN P, DAYL YY et al. Gallbladder adenocarcinoma the prognostic significance of histologic grade. J Surg Oncol 1987; 34: 16-8.
- NEVIN JE, MORAN TJ, KAY S, KING R. Comparison of the gallbladder. Staging, treatment and prognosis. Cancer 1976; 37: 141-8.
- KAPLAN EL, MEIER P. Nonparametric from estimation observations. Am Stat Assoc J 1958; 53: 457-80.
- APPLEMAN RM, MORLOCK CG, DAHLIN DC, ADSON MA. Long term survival in carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1963; 117: 459-64.
- YAMAGUCHI K, ENJOJI M. Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. Cancer 1988; 62: 1425-32.
- CARNEIRO PCA, FRAUZINO A, SALOMÃO AR et al. Carcinoma da vesícula biliar. Diagnóstico, tratamento cirúrgico e prognóstico. In: Semana Científica da Faculdade de Medicina da UFF, VI, Niterói, RJ, Nov. 1981. Sessão de Temas Livres.
- BALAROUTSOS C, BASTOUNIS E, KARAMANAKOS P, GOLEMATIS B. Primary carcinoma of the gallbladder. Analysis of 22 cases. Am Surg 1974; 40: 605-8.
- ALCINI E, GUI D, CASCINI V, GUIUSTACCHINI M. Primary neoplasms of the gallbladder: report of 44 cases. Surg Ital 1975; 5: 27-38.
- PERPETUO MCMO, VALDIVIESO M, HEILBRUN LK, NELSON RS, CONNOR T, BODEY GP. Natural history of gallbladder cancer. A review of 36 years experience at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. Cancer 1978; 42: 330-35.
- PALACIOH, BEDOYA V. Carcinoma primário de la vesícula biliar. Estudio clínico patológico de 67 pacientes. Ant Med 1980; 29: 8-12.
- LYNCH O, MUCIENTES F, RIQUELME R, TALBOT E, TORRES O, ZILIC M. Cancer de la vesícula biliar. Rev Chil Cir 1989; 41: 21-4.
- FAHIM RB, FERRIS DO, McDONALD JR, MINN R. Carcinoma of the gallbladder. Arch Surg 1963; 86: 176-83.

25. VAN HEEDEN JA, JUDD ES, DOCKERLY MB. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Am J Surg* 1967; 113: 49-56.
26. RAM MD. Carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132: 1044-8.
27. BLALOCK Jr JB. An analysis of 15 cases of gallbladder carcinoma. *Am Surg* 1978; 44: 286-9.
28. GRADISARIA, KELLY TR. Primary carcinoma of the gallbladder. *Arch Surg* 1970; 100: 232-5.
29. PEMBERTON LB, DIFFENBAUCH WF, STROHLEL. The surgical significance of carcinoma of the gallbladder. *Am J Surg* 1971; 122: 381-3.
30. SOLAN MJ, JACKSON BT. Carcinoma of the gallbladder. A clinical appraisal and review of 57 cases. *Br J Surg* 1971; 58: 593-7.
31. CSENDES A, MEDINA E, RODRIGUEZ P, CARDEMIL G. Sobrevida de pacientes con cancer del pancreas y con cancer de la vesicula y de la via biliar extrahepatica. *Rev Med Chile* 1975; 103: 541-5.
32. PIEHLER JM, CRICHLLOW RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Arch Surg* 1977; 112: 26-30.
33. HAMRICK Jr RE, LINER FL, HASTINGS PR, COHN Jr I. Primary carcinoma of gallbladder. *Am Surg* 1982; 195: 270-3.
34. MONTEIRO MC. Câncer da vesícula biliar. Análise de 100 casos operados. *Arq Bras Med* 1985; 59: 337-44.
35. OTERO JCR, RAINOLDI J, CELORIA G, MONTI J. Colecistitis aguda y cancer de vesicula en el anciano. *Acta Gastroenterol Latino Am* 1985; 15: 123-5.
36. ZILLOTTO JUNIOR A, KUNZLE JE, SGARBI EC. Carcinoma primário da vesícula biliar. *Rev Bras Cancerol* 1985; 31: 103-6.
37. NASCIMENTO JEA, CAPOROSSIC, FIGUEIREDO PC, TAKANO SK, BARROS CEM. Carcinoma da vesícula biliar: estudo clínico de 13 doentes. *F méd(BR)* 1986; 93: 299-301.
38. LACATENA M, COLUCCI G, SISTO G, ARGESI AV. Il carcinoma primitivo della colecisti. Nostra esperienza. *Minerva Chir* 1987; 42: 701-5.
39. VILATA BC, CASTILLO JR, BAYO FGF, POYOLA, BLANCO LM. Cancer primitivo de la vesicula biliar. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1979; LVI: 539-46.
40. DIEZ JA, MAYA CD, FERRERES AR, MAYA AJ. Cancer de vesícula biliar. *Pren Med Argent* 1983; 70: 328-30.
41. OUCHI K, OWADA Y, MATSUNO S, SATO T. Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma. *Surgery* 1987; 101: 731-7.