

Tumores Malignos da Vesícula Biliar.

Revisão da Literatura e Análise de 10 Anos no Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro

MARCIO CEZAR BOTELHO NASCIMENTO

Médico Assistente da Seção de Cirurgia Abdominopélvica do INCa.

ALEMAR ROGE SALOMÃO

Chefe da Seção de Cirurgia Abdominopélvica do INCa.

MARCO ANTONIO MORAES DO CARMO

CARLOS EDUARDO PINTO

Médicos Residentes em Cirurgia na Seção de Cirurgia Abdominopélvica do INCa

RESUMO

Foram analisados 19 casos de neoplasias malignas primárias da vesícula biliar, que passaram pela seção de cirurgia abdomino pélvica do Instituto Nacional de Câncer no período de 1962 a 1972. O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma, afetando, principalmente, pacientes do sexo feminino, numa faixa etária entre 50 e 70 anos. Observamos colelitíase associada em 10 casos. As metástases ocorreram com maior frequência para o cólon. Os melhores resultados foram obtidos em casos de tumor inicial, restrito ao órgão. O cálculo da sobrevida foi prejudicado, uma vez que em 12 pacientes perdeu-se o follow-up. Por ser uma doença de difícil diagnóstico, concluímos que o futuro do tratamento está no progresso dos protocolos quimioterápicos e dos métodos propedêuticos visando diagnóstico precoce, onde a cirurgia obtém os melhores resultados.

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas da vesícula biliar são conhecidas há mais de dois séculos⁹ e apesar do avanço tecnológico e dos conhecimentos adquiridos através do tempo seu prognóstico e a sobrevida dos doentes permanecem muito aquém do que seria esperado.

É uma doença que ocorre com pouca frequência, ocupando o quinto lugar entre as neoplasias malignas do trato gastrointestinal^{23 2} e varian-

do entre 0,2% e 5% em pacientes submetidos a cirurgia biliar¹¹. Seus sinais e sintomas confundem-se com os das enfermidades benignas, como colecistite, litíase biliar e outras, sendo este um dentre vários fatores que fazem com que os pacientes, em sua maioria, procurem o especialista portando lesões já extensas, com metástases regionais ou disseminadas.

Devido à sua localização e às relações que tem com os demais órgãos da cavidade abdominal, a vesí-

cula biliar, quando sede de neoplasia, pode desenvolver inúmeros sinais e sintomas decorrentes do comprometimento destes órgãos pelo tumor, desnortando o médico que recebe o paciente pela primeira vez.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados os pacientes portadores de neoplasias malignas da vesícula biliar que passaram pela seção de cirurgia abdomino pélvica do Instituto Nacional de Câncer, no período compreendido entre 1962 e 1972. Consideramos elegíveis para o presente estudo apenas os casos com confirmação histopatológica.

Os 19 casos assim obtidos foram analisados com relação a certos aspectos epidemiológicos, à clínica apresentada, aos achados patológicos, ao tratamento efetuado e ao prognóstico. Os resultados conseguidos foram comparados aos da literatura mundial.

EPIDEMIOLOGIA

Estes tumores atingem preferencialmente o sexo feminino, em

proporções que variam de 3:1 a 4:1^{11 18} numa faixa etária localizada por volta do quinto-sexto decênio. Em nossa série (Quadro 1) as mulheres predominaram. O pico de incidência foi entre os 50 e 59 anos. O paciente mais jovem tinha 47 anos e o mais velho 76 anos. Como média de idade, em anos, obtivemos 60,3.

QUADRO 1

Distribuição do Câncer de Vesícula Biliar Segundo Idade e Sexo

FAIXA ETÁRIA (anos)	Nº DE HOMENS	Nº DE MULHERES	TOTAL
40 - 49	0	1	1
50 - 59	2	6	8
60 - 69	1	5	6
70 - 79	1	3	4
TOTAL	4	15	19

O grande número de neoplasias malignas da vesícula observado em populações onde a colelitíase é comum (índios dos EUA) comparado à baixa frequência com que ocorrem estes tumores em populações onde os cálculos biliares são raros (os Bantu, p.ex.) gerou grande interesse e polêmica quanto ao papel dos cálculos na etiologia das neoplasias de vesícula¹¹. Há quem aceite o papel de agente etiológico direto (irritativo) ou indireto dos cálculos^{6 17} havendo relatos de tumores experimentais conseguidos após introdução de corpos estranhos sólidos na luz da vesícula de cobaias¹⁷.

Outros autores, baseados no acompanhamento a longo prazo de portadores de colelitíase assintomática, não aceitam uma relação direta - cálculo/câncer²⁵.

Qualquer que seja a hipótese mais correta, o fato é que, inegavelmente, o achado de colelitíase associado ao câncer da vesícula é grande, variando na literatura de 65 a 100%, tendo como média 76 a 87%²¹. Muitos cirurgiões utilizam este dado para defender a colecistectomia profilática nos portadores de cálculos ditos "silenciosos"^{7 8 9 19}. Segundo Glenn⁸ atualmente a taxa de mortalidade na colecistectomia eletiva em pacientes até 50 anos de idade é de 0,1%.

Outro ponto em que existe divergência é quanto a possibilidade de degeneração maligna nos tumores benignos da vesícula (papilomas). Há quem não admita este ponto de vista^{11 4}; outros o defendem²².

Colocando-nos à margem da controvérsia existente quanto ao possível efeito carcinogênico dos cálculos *per se*, limitamo-nos a relatar a ocorrência de 10 dos nossos casos com litíase associada (Quadro 2). No que diz respeito à malignização de papilomas, não temos dados em nossa casuística que possibilitem uma tomada de posição.

QUADRO 2

Distribuição Comparativa de Colelitíase em Portadores de Câncer da Vesícula Biliar

	COM CÁLCULOS	SEM CÁLCULOS	SEM REFERÊNCIA	TOTAL
INCa	10	5	4	19
Appleman (5)	20	1	0	21
Hardy (9)	50	6	3	59
Tanga (23)	29	3	11	43

CLÍNICA

A literatura é unânime em listar os mesmos sinais e sintomas para esta neoplasia, sempre comuns às doenças benignas: dor no hipocôndrio direito, náuseas, vômitos, icterícia e outros^{1 19 25}. O tumor é de início insidioso e a clínica desenvolvida com sua evolução é dependente da repercussão que ele tenha nas estruturas vizinhas¹⁸ e (ou) do grau de obstrução ao fluxo biliar. Teoricamente, a localização junto ao fundo da vesícula propiciaria uma evolução assintomática, até que a lesão tivesse exteriorização serosa e invadisse por contigüidade outro órgão, ou se estendesse até o duto cístico provocando obstrução biliar. Na primeira hipótese, o sinal ou sintoma inicial é, geralmente, relativo ao órgão comprometido por contigüidade (síndrome de estenose pilórica por invasão do duodeno, p.ex.). Já no segundo caso, a clínica seria mais compatível com colelitíase. Por isso, a duração dos si-

nais e sintomas é bastante variável, podendo levar de horas a anos²³. Geralmente, nos casos de neoplasias com clínica prolongada característica de colelitíase, podem-se perceber à anamnese alterações recentes no caráter dos sinais e sintomas, quase sempre tornados mais constantes ou contínuos²³.

Em nossa série (Quadro 3) pudemos notar que apenas os doentes que apresentaram queixas iniciais relativas à obstrução biliar ou à perda ponderal procuraram auxílio médico precocemente. Sintomas dispepticos e dor abdominal não foram tão valorizados pela maioria dos pacientes, já que cedem a medidas paliativas. Deve-se chamar a atenção para um caso cujo primeiro sintoma foi dor lombar, sem qualquer queixa digestiva, e no qual o estudo radiológico demonstrou me-

tástase para a coluna, confirmada histologicamente.

A maioria dos pacientes procurou o INCa num período de até 12 meses após o aparecimento da primeira manifestação clínica (Quadro 4). O tempo mínimo foi de 15 dias e o máximo de oito anos. Como relata a literatura, nos casos de longos períodos de queixas houve alteração nas características da dor, que nem sempre pôde ser pormenorizada pelo paciente.

PATOLOGIA

O tipo histológico mais comum na literatura é o adenocarcinoma nos seus vários graus de diferenciação, seguido dos carcinomas^{9 13 25}. Não devemos nos esquecer, contudo, de que a vesícula pode ser sede de tumores primários mais raros, como adenoacantomas¹⁰, sarcomas¹¹, melanomas¹⁶, além de tumores metastáticos. Em sua fase inicial é possível identificar o sítio de origem tumoral. Segundo Moertel¹¹

em ordem decrescente de frequência, teríamos: fundo, porção média e por fim o colo da vesícula. Esta distribuição, porém, é vista com certas restrições por outros autores¹⁴. Leve-se também em consideração a multicentricidade descrita na literatura⁵.

As vias de metastatização foram muito bem estudadas por Adson e cols.², a saber: via linfática, via hematogênica, via neuronal, via intraperitoneal e via intraductal.

ocorrem, geralmente, após intensa disseminação intra-hepática.

- c) Disseminação neural: de pouco significado prático, uma vez que as áreas de comprometimento nervoso geralmente são ressecadas com a peça.
- d) Disseminação intraperitoneal: por contigüidade (estômago, cólon, duodeno etc). Os im-

plantes neoplásicos são pouco freqüentes².

ratórias só foram evidenciadas em um caso onde havia comprometimento (radiológica e histologicamente comprovado) de vértebras lombares e arco costal. As metástases para esqueleto são estimadas em cerca de 5%¹. Em apenas uma ocasião o laudo referia invasão neural. As metástases tiveram como sítio preferencial o cólon (Quadro 5).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pré-operatório raramente é feito. Warren²⁵ e Pemberton¹⁵ relatam em suas séries apenas 5% e 6,6%, respectivamente. Além da história clínica ser, na maioria das vezes, compatível com a de doenças benignas, os outros métodos semióticos também são falhos.

Radiologia

Tem valor discutível no diagnóstico. A radiografia simples do abdome pode demonstrar calcificações, ar nas vias biliares outras imagens perfeitamente compatíveis com processos de natureza benigna^{1, 18}. Ainda que o estudo contrastado da vesícula seja quase sempre negativo (vesícula excluída) há relatos de exames normais em pacientes com câncer²⁵. Os demais exames radiológicos solicitados por suspeitas outras podem revelar imagens geradas pelo comprometimento dos órgãos vizinhos ao tumor. A serigrafia de esôfago, estômago e duodeno, por exemplo, pode mostrar compressões extrínsecas ou fístulas devidas à invasão tumoral, assim como o clister opaco⁹. A cintilografia hepática não diagnóstica lesões que não tenham comprometimento do fígado.

Laboratório

O exame de maior constância é a dosagem de fosfatase alcalina, que quase sempre se mantém elevada, da mesma forma que nos processos benignos. A dosagem do antígeno carcinoma-embriônico (CEA) ainda exige maiores estudos^{1, 3}.

Com base no Quadro 6, podemos ter a falsa impressão de que os tumores são facilmente identificados. Entretanto, o diagnóstico pré-operatório é bastante difícil; as hipóteses pré-operatórias podem indicar diferentes topografias e entidades nosológicas. Dos casos estudados, quatro deles já nos foram enviados com diagnóstico pós-laparotomia. O diagnóstico per-operatório

QUADRO 3

Comparação entre a Clínica ao Início da Doença e à Época da Primeira Consulta, nos Casos de Câncer de Vesícula Biliar

SINAIS E SINTOMAS	NO INÍCIO DA DOENÇA	QUANDO O PACIENTE PROCUROU O INCa
Dor no Hipocôndrio Direito	10	7
Icterícia	5	10
Emagrecimento	3	8
Prurido	1	5
Massa Palpável no H.D.	1	5
Intolerância a Gorduras	3	1
Epigastria	3	1
Vômitos	3	2
Constipação Intestinal	2	1
Dor Lombar	2	2
Colúria	1	1

QUADRO 4

Análise do Tempo Decorrido entre o Primeiro Sinal ou Sintoma e a Primeira Consulta em 19 Casos de Câncer da Vesícula Biliar

PERÍODO	Nº DE CASOS
0 - 3 Meses	7
4 - 6 Meses	1
7 - 9 Meses	1
10 - 12 Meses	6
3 - 5 Anos	2
6 - 8 Anos	1
Sem Dados	1
TOTAL	19

- a) Disseminação linfática: ocorre precocemente, principalmente para os linfonodos regionais (cístico, coledoceano, pancreaticoduodenais superiores etc.) que se encontram comprometidos por ocasião da cirurgia em 60%²⁵ a 80%¹⁰ dos casos.
- b) Disseminação hematogênica: pelo arranjo especial de drenagem venosa do leito da vesícula, as metástases à distância só

plantes neoplásicos são pouco freqüentes².

- e) Disseminação intraductal: através do endotélio dos ductos biliares.

Em nossa série predominou, como tipo histológico, o adenocarcinomas, com 18 casos. Tivemos apenas um caso de carcinoma indiferenciado. Já que na maioria das vezes o tumor ocupava toda a vesícula, foi-nos impossível estabelecer topograficamente sua origem. As metástases pré-ope-

foi feito em duas ocasiões, em cirurgias programadas para doença biliar benigna.

QUADRO 5

Distribuição de Metástases em 19 Casos de Câncer da Vesícula Biliar

SÍTIO AFETADO	Nº DE CASOS
Fígado	7
V. Biliares Extra-Hepáticas	4
Estômago	5
Cólon	8
Duodeno	6
Lig. Falciforme	1
Pâncreas	1
Linfonodos Regionais	4
Sem Referência	1

QUADRO 6

Diagnóstico Pré-Operatório em 19 Casos de Câncer da Vesícula Biliar

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA	Nº DE CASOS
Litíase	2
Colecistite	3
Ca de Cólon D (ângulo esplênico)	3
Úlcera Péptica	2
Ca Gástrico	2
Icterícia Obstrutiva a Esclarecer	3
Ca de Vesícula	7
Ca de Cabeça Pâncreas	2
Hepatoma	4
Ca Metastático Fígado	1

O papel da radiologia em nossa série foi pequeno, uma vez que os dados clínicos colhidos nem sempre levavam a pensar em patologia biliar. Devemos ressaltar a importância do estudo contrastado da vesícula, que

detectou alteração na totalidade das vezes em que foi solicitado (Quadro 7). Dos exames laboratoriais, apenas a fosfatase alcalina se manteve elevada na maioria dos casos, mesmo na ausência da icterícia.

QUADRO 7

Exames Complementares Solicitados em Função das Hipóteses Diagnósticas

EXAME REALIZADO	RESULTADO	FREQÜÊNCIA
SEED	Normal	9
	Invasão Pilórica + Ectasia Gástrica	1
	Compressão Extrínseca Pré-Pilórica + Bulbo Aumentado	1
Colecistograma Oral	Vesícula Exclusa	5
	Vesícula com Cálculos	1
Colangiografia Venosa	Dilatação dos Ductos Biliares com "Stop" no Colédoco	1
	Vesícula Exclusa	1
Clister Opaco	Normal	1
Cintilografia Hepática	Hipocaptação + Distribuição Heterogênea	3
Fosfatase Alcalina	Normal	1
	Níveis Elevados	12

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento que alcança os melhores resultados, até o momento, é a cirurgia. Para lesões em fase inicial, restritas à vesícula, propõe-se a colecistectomia associada ao esvaziamento das cadeias linfáticas regionais¹³. A linfadenectomia impõe-se, pelo menos teoricamente, pois, como já foi assinalado anteriormente, o comprometimento dos linfonodos regionais é precoce.

Para tumores com invasão de estruturas vizinhas, há quem preconize ressecções amplas, incluindo lobectomias ou segmentectomias hepáticas, ressecção de dutos biliares, ou de qualquer órgão envolvido^{9, 14}. Contudo, vários são os autores que reconhecem não existir cirurgias radicais que melhorem a sobrevida dos pacientes a elas submetidos^{5, 7, 15}.

A radioterapia pós-operatória pode ser de valor em certos casos, havendo relatos de bons resultados na literatura^{1, 12}. Quanto à quimioterapia adjuntiva, é método ainda em estudo, com poucos casos de sucesso²⁴.

A sobrevida é calculada em termos de cinco anos, e oscila na literatura de 1%²⁰ a 12%⁵ sendo esta última estimativa baseada em casos operados. Pemberton e cols.¹⁵ encontraram em 100 pacientes uma sobrevida média de quatro meses.

Pelo fato de maior parte de nossos casos ser composta de tumores avançados, os procedimentos cirúrgicos foram muito variados (Quadro 8). Devido ao baixo nível sócio-econômico-cultural da maioria dos pacientes atendidos em nossa instituição, torna-se extremamente difícil

QUADRO 8

Procedimentos Cirúrgicos em 19 Pacientes Portadoras de Câncer da Vesícula Biliar

PROCEDIMENTOS	Nº DE CASOS
Laparoscopia + Biopsia	1
Laparotomia + Biopsia	4*
Biopsia + Gastroenteroanastomose	2
Colecistectomia + Biopsia Hepática	1
Colecistectomia + Coledocostomia	3
Colecistectomia + Coledocostomia + Ooforectomia Bilateral	1
Colecistectomia + Coledocostomia + Gastrectomia Subtotal	1
Colecistectomia + Coledocostomia + Derivação Bílio-Digestiva em Y	2
Colecistectomia + Ressecção Hepática + Hepatojejunostomia	1
Colecistectomia + Coledocostomia + Ressecção Hepática + Gastrectomia Subtotal + Ressecção de Cólon	3**
TOTAL	19

* 1 Caso operado fora do INCa

** 1 Caso gastrectomizado por úlcera

o follow-up dos mesmos. Assim, desta série, apenas em uma ocasião nos foi informado óbito ocorrido em residência. Excetuando-se os seis casos que faleceram no INCa, perdeu-se o seguimento dos 12 restantes.

Nos casos submetidos a tratamento exclusivamente cirúrgico, os melhores resultados foram obtidos com colecistectomia e coledocostomia, em ocasiões onde não se suspeitava de neoplasias: um caso com óbito aos 15 meses de operado, e outro cujo último controle foi feito 14 meses após a cirurgia. Todos os outros pacientes abandonaram o seguimento num período que variou de 15 dias a cinco meses. Tivemos quatro óbitos no primeiro mês de pós-operatório, três deles ocorrendo em pacientes submetidos a cirurgias alargadas.

O uso de quimioterápico pós-operatório ocorreu em apenas um paciente submetido a colecistectomia, coledocostomia, ressecção segmentar de cólon e segmentectomia hepática. O paciente fez uso de 5-Fluoruracil (1 g endovenoso a cada sete dias) durante 11 semanas, quando abandonou o tratamento. Retornou 14 meses após a cirurgia com sinais de doença ativa, sendo considerado fora de possibilidades terapêuticas.

A radioterapia local, numa dose total de 3000 rads foi iniciada em um paciente (submetido a colecistectomia em outro Serviço) que abandonou o tratamento após duas semanas, para não mais retornar.

CONCLUSÃO

As neoplasias malignas da vesícula biliar são tumores que quase

sempre proporcionam resultados decepcionantes. Isto porque evoluem geralmente de forma "silenciosa", ou porque exibem sintomatologia comum às doenças biliares benignas, fazendo com que os pacientes já nos cheguem às mãos em estágios avançados e em condições gerais muitas vezes precárias. Os métodos propedêuticos armados são falhos e os existentes muitas vezes não são empregados, já que a clínica não é compatível com a localização do tumor.

Quanto ao tratamento, cremos haver a cirurgia alcançado o máximo que poderia trazer em termos de benefícios. A literatura e a análise destes casos do Instituto Nacional de Câncer parecem indicar que a era das cirurgias heróicas, pelo menos para tumores desta localização, está findando. Atualmente, baseados em nossa experiência e nos relatos mundiais, acreditamos que a melhor cirurgia a ser proposta para um portador de blastoma maligno ressecável da vesícula biliar seja a colecistectomia associada à ressecção do leito hepático e à linfadenectomia regional. Esta operação não viola princípios oncológicos, é relativamente simples e bem suportada pelo paciente. Qualquer outra medida visará palição (cirurgia de derivação). Os demais métodos terapêuticos que não a cirurgia têm resultados satisfatórios nas mãos de certos autores²⁴ mas na maioria dos relatos seu emprego não muda em praticamente nada o prognóstico^{1 15}. Contudo, por ser doença de difícil diagnóstico, cremos que o futuro do tratamento do câncer da vesícula esteja no progresso dos protocolos quimioterápicos e nos avanços da

propedêutica armada visando diagnóstico precoce, onde a cirurgia obtém os melhores resultados.

SUMMARY

The records of 19 cases of primary malignant neoplasms of the gallbladder seen at the Instituto Nacional de Câncer (1962-1972) were reviewed. All of them but one were adenocarcinomas. The female/male ratio was 3,5:1 and the lesion was predominant in elder patients. The tumor was associated with cholelithiasis in 10 cases. The best results were obtained in patients with cancer discovered at surgery for benign biliary disease. Twelve cases were lost to follow-up.

Early diagnosis is very difficult and we believe that any chance of improving the results seen at our series and those of the literature will lie in the advance of new chemotherapy protocols and in progress of propedêutic methods for early diagnosis, where surgery plays an important role.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMAN, L.V. — Carcinoma of the gallbladder in Del Regato, J.A. e Spjut, H.J. — *Cancer: diagnosis, treatment and prognosis* — St. Louis, C.V. Mosby, 1977, pág. 598.
- ADSON, M.A. — Carcinoma of the gallbladder. *Surg. Clin. North Am.* 53: 1203, 1973.
- AL-SARRAF, M.; BAKER, L. et al. — The value of serial carcinoembryonic antigen (CEA) in predicting response rate and survival of patients with gastrointestinal cancer treated with chemotherapy. *Cancer* 44: 1222, 1979.
- AOKI, Y.; OKAMURA, T. et al. — Papilloma of the gallbladder. *Am. J. Surg.* 131: 614, 1976.
- APPLEMAN, R.M.; MORLOCK, C. G. et al. — Longterm survival in carcinoma of the gallbladder. *Surg. Gyn. Obst.* 117: 459, 1963.
- BURROWS, H. — Gallstones and cancer: a problem of etiology with special reference to the role of irritation. *Br. J. Surg.* 27: 1116, 1939.
- GLENN, F.; HAYS, D.M. — The scope of radical surgery in treatment of malignant tumors of the extra hepatic biliary tracts. *Surg. Gyn. Obst.* 99: 529, 1954.
- GLENN, F. — Silent gallstones. *Ann. Surg.* 1936 (2): 251, 1981.
- HARDY, M.A.; VOLK, H. — Primary carcinoma of the gallbladder; a ten year review. *Am. J. Surg.* 120: 800, 1970.
- KIELL, R.H.; DE WEESE, M.S. — Primary carcinoma of the gallbladder. *Am. J. Surg.* 125: 726, 1973.
- MOERTEL, C.G. — The gallbladder. In Holland J.F. — *Cancer Medicine*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1973.
- MOOSA, A.T.; ANAGUOST et al. — The continuing challenge of gallbladder cancer; survey of 30 year's experience at the University of Chicago. *Am. J. Surg.* 130: 57, 1975.
- NEVIN, J.E.; MORAN, T. J. et al. — Carcinoma of the gallbladder; staging, treatment and prognosis. *Cancer* 37: 141, 1976.

14. PACK, G.T. — Right hepatic lobectomy for cancer of the gallbladder. In Pack G.T. & Arie I.M. — *Treatment of Cancer and Allied Diseases*, N. York, Harper & Row Publishers, 1964.
15. PEMBERTON, L. B.; DIFFENBAUGH, W.F. *et al.* — Surgical significance of the carcinoma of the gallbladder. *Am. J. Surg.* 122: 381, 1971.
16. PEISON, B.; RABIN, L. — Malignant melanoma of the gallbladder; report of 3 cases and review of the literature. *Cancer* 37: 2448, 1976.
17. PETROV, N.N.; KROTNICA, N.A. — Experimental carcinoma of the Gallbladder; supplementary data. *Am. J. Surg.* 125: 241, 1947.
18. SHERLOK, S. — *Doenças do fígado e das vias biliares*, 5ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978.
19. SOSIN, H. — Los calculos silenciosos de la vesicula biliar deben ser tratados por colecistectomia? In Delaney J.P. & Najarian J.S. — *Cirurgia del higado, pancreas e vias biliares*, Barcelona, Editorial Científico-Médica, 1978, 73-79.
20. STRAUCH, J. — citado por Appleman (referência 5).
21. SWINTON, N.; BECKER, W.F. — Tumors of the gallbladder. *Surg. Clin. North. Am.* 28: 669, 1939.
22. TABAH, E.J.; McNEER, G. — Papilloma of the gallbladder with *in situ* carcinoma. *Surgery* 34: 57, 1953.
23. TANGA, M.R.; EWING, J.B. — Primary malignant tumors of the gallbladder; report of 43 cases. *Surgery* 67: 418, 1970.
24. TREADWELL, T.A.; HARDIN, W. J. — Primary carcinoma of the gallbladder; The role of adjunctive therapy in its treatment. *Am. J. Surg.* 132: 703, 1976.
25. WARREN, K.W.; HARDY, K.J. *et al.* — Primary neoplasia of the gallbladder. *Surg. Gyn. Obst.* 126: 1036, 1968.