

# Carcinoma de Vesícula Biliar: diagnóstico tardio e prognóstico sombrio

## Gallbladder Carcinoma: delayed diagnosis and gloomy prognosis

Letícia Carreiro Schmidt<sup>†</sup>, Nelson Luiz Renna Junior<sup>‡</sup>

**Como citar esse artigo.** Schmidt, L.C.; Renna Jr, N.L. Carcinoma de Vesícula Biliar: diagnóstico tardio e prognóstico sombrio. Revista de Saúde. 2021 Dez./Mar.; 12 (1): 16-21.

### Resumo

O carcinoma de vesícula biliar é uma neoplasia rara, agressiva e que trás um prognóstico sombrio, isso porque é habitual o diagnóstico da mesma em um estágio avançado em decorrência das manifestações clínicas e sintomas apresentarem-se tardiamente. Apresenta-se geralmente entre a 6ª e a 7ª décadas de vida e é de 2 a 3 vezes mais comum no sexo feminino em comparação ao masculino. Muitos carcinomas de vesícula, sendo na maioria destes adenocarcinoma, possuem a doença sistêmica no momento do diagnóstico, com doença nodal (35%) e metástases a distância (40%) ou até mesmo invasão de grandes vasos, preenchendo-se então critérios de inoperabilidade e tornando a neoplasia fatal. O presente artigo buscou abordar o tema em questão, realizando busca a partir das palavras chaves e selecionando 11 artigos científicos somados a outros por pesquisa manual referenciados nos artigos previamente selecionados e um livro texto, para se compreender acerca dos fundamentos que justifiquem o fato de sua identificação atrasada ser altamente fatal. Por conseguinte, de acordo com as literaturas avaliadas, pode-se concluir que o diagnóstico tardio e prognóstico sombrio do carcinoma de vesícula biliar se dá pelo fator anatômico de localização da maioria destes, que fazem com que os sintomas se sobressaiam tardiamente. Não obstante, àqueles com diagnóstico incidental, possuem um prognóstico melhor e são mais sujeitos ao tratamento curativo, com uma vantagem na taxa de morbimortalidade. Tendo em vista, se torna necessário avanços cirúrgicos no tratamento desta doença, além de estratégias para detecção precoce da mesma.

**Palavras-chave:** Adenocarcinoma; Vesícula biliar; Neoplasias; Diagnóstico tardio; Prognóstico.

### Abstract

Gallbladder carcinoma is rare, aggressive neoplasm that brings a dismal prognosis, because it is usual to diagnose it at an advanced stage as a result of clinical manifestations and symptoms appearing late. It usually presents between the 6th and 7th decades of life and is 2 to 3 times more common in females compared to males. Many gallbladder carcinomas, most of them adenocarcinoma, have systemic spread disease at the time of diagnosis, with nodal (35%) and distant metastases (40%) or even invasion of large vessels, thus fulfilling criteria of inoperability and making the neoplasia fatal. The present article sought to approach the topic in question, performing a search based on the keywords and selecting 11 scientific articles added to others by manual research referenced in the previously selected articles and textbook, to understand the fundamentals that justify the fact of its delayed identification being highly fatal. Therefore, according to the evaluated literature, it can be concluded that the late diagnosis and dark prognosis of gallbladder carcinoma is due to the anatomical factor of the location of most of these, which make the symptoms stand out later. Nevertheless, those with an incidental diagnosis have a better prognosis and are more subject to curative treatment, with an advantage in the rate of morbidity and mortality. In view of this, it is necessary to make surgical advances in the treatment of this disease, in addition to early detection strategies.

Keywords: Adenocarcinoma; Gallbladder; Neoplasms; Delayed diagnostic; Prognostic.

### Introdução

O câncer de vesícula biliar é uma neoplasia pouco comum e possui um comportamento extremamente agressivo, sendo classificado em quinto entre as neoplasias mais comuns do trato gastrointestinal. Ainda, é a neoplasia mais frequente dos ductos biliares.<sup>1,2</sup>

O tipo histológico mais comum desta neoplasia é o adenocarcinoma (90%), que pode ser classificado como papilar, tubular ou mucinoso. Os demais tipos

histológicos, menos frequentes, incluem os tumores anaplásicos, escamosos e adenoescamosos<sup>1</sup>. Esta neoplasia afeta normalmente pacientes a partir da sexta década de vida, atingindo mais mulheres em comparação com os homens (numa relação de 3 indivíduos do sexo masculino afetados para 13,4 casos do sexo feminino). Seus fatores de risco mais comuns são colelitíase, seguida pela presença de pólipos biliares e a “vesícula em porcelana”.<sup>1,2</sup>

Há diversos estudos que demonstram que a

Afiliação dos autores:

<sup>†</sup>Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. Orcid ID: 0000-0001-6745-999X ;

<sup>‡</sup>Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. Orcid ID: 0000-0003-1811-9504 .

\* Email de correspondência: leticiacarreiroschmidt@gmail.com

infecção dos ductos biliares por algumas bactérias como *Salmonella sp.* e *Helicobacter pylori* estaria relacionada a uma maior incidência desta neoplasia. Além disso, fatores genéticos também pode estar relacionados a aumento de risco.<sup>2</sup> Devido às características da neoplasia, a falta de especificidade do quadro clínico e, fundamentalmente, o seu diagnóstico tardio e a pequena taxa de pacientes que podem ser submetidos a cirurgia curativa, o prognóstico é, em geral, ruim. As chances de cura dependem, fundamentalmente, de diagnóstico precoce e da realização de ressecção cirúrgica adequada.<sup>3,4</sup>

Na grande maioria dos casos, o diagnóstico é realizado tardiamente com a doença já em estágios avançados, comprometendo resultados do tratamento e consequentemente aumentando morbimortalidade. Estima-se que 85% dos pacientes morrem um ano após serem diagnosticados e que apenas um terço dos cânceres de vias biliares podem ser diagnosticados no pré-operatório.<sup>2</sup> Na maioria dos pacientes, o tumor é diagnosticado após colecistectomia simples realizada para doença benigna. Tais casos são denominados como casos incidentais de câncer de vesícula biliar. Acredita-se que o prognóstico do câncer de vesícula biliar incidental seja diretamente relacionado ao tipo de abordagem cirúrgica complementar (pós-operatória ou realizada juntamente com a primeira colecistectomia) o que não influenciaria o prognóstico apenas nos casos em que foi atingida ressecção completa do tumor.<sup>3</sup>

Ademais, acredita-se que o câncer de vesícula biliar possua uma taxa sobrevida global de 5 anos em 3 a 13% e, mesmo após o tratamento com intenção curativa, chega a 17 a 45%.<sup>5</sup> Foi relatado que apenas 16,5% dos pacientes submetidos à cirurgia curativa experimentaram sobrevida igual ou superior a 5 anos.<sup>6</sup>

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literaturas que para abordar os efeitos do diagnóstico tardio sobre o prognóstico do carcinoma de vesícula biliar, uma neoplasia que dispõe de uma mortalidade alta às custas de ser diagnosticada, na maioria das circunstâncias, tardiamente, ou seja, quando o tumor já se encontra com metástases locorregionais, à distância, ou mesmo em vasos como veia porta-hepática, configurando critérios de inoperabilidade. Sendo assim, busca-se avaliar esses conceitos e dissertar em torno deste assunto e da letalidade desta patologia, discutindo também possíveis tratamentos em diferentes estágios da doença.

O adenocarcinoma de vesícula biliar é o tumor mais prevalente das vias biliares, e possui um prognóstico que chamamos de sombrio devido ao seu diagnóstico ser, na maioria das situações, tardio. O diagnóstico desta neoplasia continua a ser um dos maiores desafios dos profissionais de saúde, uma vez que os sinais e sintomas são normalmente escassos e inespecíficos

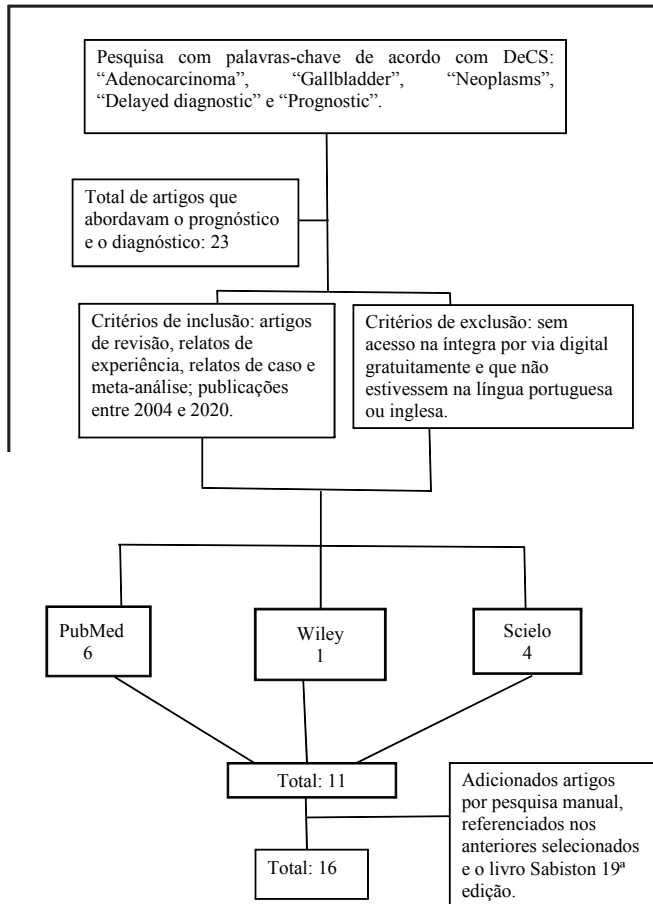
levando a um diagnóstico já em estágios avançados da doença. A maioria dos sinais e sintomas habituais são sobreponíveis a patologias benignas, principalmente litíase vesicular. Pacientes que desenvolvem este tumor em locais próximos ao infundíbulo e ao ducto cístico da vesícula, obtêm uma clínica de obstrução cística, sendo assim diagnosticados precocemente, ou até mesmo aqueles que são descobertos como achados incidentais em laparotomias ou em exames de imagem. Estes últimos, eventualmente, são tratados precocemente e possuem uma maior chance de sucesso na abordagem cirúrgica. Não obstante, aqueles que possuem uma doença já avançada no diagnóstico, possuem uma alta morbimortalidade. Sendo assim, dada esta justificativa, o objetivo do presente é realizar uma análise crítica sobre o assunto, que é de extrema importância para avanços na ciência e abordagem desta neoplasia que, apesar de não ser muito comum, é a mais frequente no que se refere às vias biliares.

## Materiais e Métodos

Foi realizada revisão de literatura utilizando artigos científicos entre os períodos de 2004 a 2020, nas bases de dados eletrônicas Wiley, Pubmed e Scielo, utilizando as seguintes palavras-chaves como pesquisa de acordo com DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “Adenocarcinoma”, “Gallbladder”, “Neoplasms”, “Delayed diagnostic” e “Prognostic”. Foram selecionados 23 artigos, dos quais apenas 11 cumpriram os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Ademais, a seleção teve como critério de exclusão aqueles que não estavam disponíveis em inglês ou português, tendo sido atribuída maior relevância a artigos de revisão, meta-análise e relatos de experiência, e uma menor relevância aos relatos de caso. Foram também incluídos livros e artigos de interesse para o tema, por pesquisa manual, referenciados nos artigos previamente selecionados. Sendo assim, foi confeccionado um fluxograma (Figura 1) para um melhor entendimento do método de seleção das literaturas citadas neste artigo.

## Resultados

O adenocarcinoma de vesícula biliar, pelo fato de não ser uma das neoplasias mais comuns no Brasil, não dispõe de programa de rastreamento como há para neoplasias da mama e da próstata, por exemplo. Dessa forma, mesmo que não seja um tumor corriqueiro, sua alta mortalidade às custas dificuldades relacionadas ao diagnóstico, o torna fatal. Como foi relatado anteriormente, estima-se que 80% dos pacientes morrem 1 ano após serem diagnosticados, sendo a sobrevida global do câncer de vesícula por volta de



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção das bibliografias citadas

15%.<sup>2</sup> Em contrapartida, para pacientes com doença em estágios iniciais, justifica-se uma abordagem cirúrgica mais agressiva, pois há maior possibilidade de este tratamento ser curativo.<sup>7</sup>

Apesar dos numerosos estudos acerca do assunto, ainda não está claro se pacientes com adenocarcinoma de vesícula biliar como achado incidental possuem um prognóstico melhor em comparação com o mesmo estágio de tumores não incidentais. A sobrevida mediana foi relatada como 26,5 meses para carcinoma incidental, mas apenas 9,2 meses para suspeita de carcinoma da vesícula biliar.<sup>4</sup> Ademais, o prognóstico do adenocarcinoma de vesícula biliar que foi diagnosticado no pré-operatório ou diagnosticado incidentalmente após colecistectomia simples não era diferente se a cirurgia curativa fosse realizada. Sendo assim, a sobrevida é diretamente dependente do estágio da doença no momento do diagnóstico e se a ressecção cirúrgica é realizada. Existem também alguns fatores independentes que afetam a sobrevida, os quais estão diretamente relacionados ao estadiamento TNM que é realizado com base nas guidelines da “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) e avalia a invasão e extensão do tumor (Figura 2).<sup>3,7</sup>

## Discussão

Como 90% das neoplasias de vesícula biliar tem origem no fundo ou no corpo da vesícula, muitas não apresentam sintomas até que a doença esteja avançada, pelo fato de que estes tumores, em sua maioria, se localizam em locais da vesícula onde a bile poderá fluir e esvaziar corretamente.<sup>4</sup> Eventualmente, alguns pacientes podem apresentar estas neoplasias próximas ao infundíbulo ou ao ducto cístico, levando a obstrução da luz da vesícula e o paciente apresenta manifestações clínicas de obstrução cística, que podem se assemelhar à colecistite aguda. Estes serão tratados precocemente, obtendo uma maior probabilidade de cura. Desta maneira, os sintomas de colecistite aguda podem predizer um melhor prognóstico, já que estes pacientes podem se apresentar em um estágio precoce da doença. Os sintomas como perda de peso, icterícia ou massa abdominal estão associados a estágios avançados da doença. Outras queixas comuns incluem dor epigástrica crônica, saciedade precoce e plenitude pós prandial.<sup>8</sup>

Existem diversas teorias para explicar o aparecimento dessa neoplasia, e atualmente a mais aceita baseia-se na inflamação crônica, por este motivo, acredita-se que mais de 80% dos pacientes com carcinoma de vesícula biliar possuam colelitíase. Outros fatores adicionais que contribuem para o processo inflamatório crônico são cistos de colédoco, vesícula em porcelana (calcificação extensa da parede deste órgão) e pólipos maiores que 10mm.<sup>8</sup>

Normalmente a ultrassonografia é o exame inicial para a avaliação de dor abdominal no quadrante superior direito. Será identificada uma massa irregular sub-hepática de caráter heterogêneo no lúmen da vesícula, e um alargamento desigual da parede da vesícula.<sup>7</sup> A identificação de pólipo de tamanho maior que 10 mm aumenta a suspeita de ser maligno. Ademais, a TC também pode ser utilizada no estadiamento e no tratamento dessa patologia, e a colangiografia para determinar a localização e grau de obstrução, mesmo que a maioria destes pacientes apresentem doença irresssecável. No quadro de irresssecabilidade (abrangendo a veia porta ou hepático extenso) ou doença metastática (metástases hepáticas ou peritoneais), realização de biópsias percutâneas para diagnóstico tecidual comprobatório devem ser aplicadas. A TC trifásica (tridimensional) pode ser empregada para avaliar o grau de comprometimento arterial hepático ou venoso portal.<sup>7,8</sup>

Estudos atuais evidenciam a possibilidade da combinação de marcadores tumorais para diagnóstico precoce de carcinoma de vesícula, proporcionando uma abordagem curativa mais precoce, apesar de que não existam ainda resultados que permitam o uso destes marcadores com finalidade para rastreamento.<sup>9</sup> CA19-9,

CEA e CA125 são os marcadores mais importantes e utilizados. CA19-9 normalmente possui níveis baixos em indivíduos com patologia benigna de vesícula biliar, enquanto CEA é muito utilizado em câncer colorretal. Níveis maiores que 11 U/L de CA125 tem sensibilidade de 64% e especificidade de 90% da diferenciação de malignidade e benignidade de lesões na vesícula biliar. Acredita-se que níveis aumentados de CA19-9 ligados a CEAe/ouCA125 podem indicar uma maior probabilidade de se tratar de câncer de vesícula. Sendo assim, fica para um futuro a necessidade de desenvolver marcadores com sensibilidade e especificidade satisfatórias com finalidade de rastreamento precoce.<sup>10,11</sup>

O diagnóstico pré-operatório do adenocarcinoma de vesícula biliar é difícil, a não ser em situações avançadas. Muitas das vezes, a doença é diagnosticada incidentalmente na avaliação histológica. O exame de vesícula biliar mostra um pouco do avanço local e um bom grau de diferenciação celular.<sup>1</sup> Em algumas situações, em consequência da doença locorregional e diagnóstico tardio, a ressecabilidade com intenção curativa é não é possível.<sup>3</sup> Como a drenagem venosa da vesícula inclui tributárias diretas para o parênquima hepático, tais tumores podem se disseminar diretamente para o fígado, sítio mais comum de metástases. Além disso, a disseminação transperitoneal é comum e pode evoluir para carcinomatose.<sup>8</sup>

Quando se trata de prognóstico em relação ao estadiamento, pacientes com lesão T1a, limitados a mucosa e lâmina própria, apresentam prognóstico melhor. A ressecção total de lesões T1b com margens negativas também promovem um desfecho favorável. A sobrevida de pacientes com lesões T2 depende do status linfonodal e a ressecção radical nesta situação aumentou a sobrevida em torno de cinco anos 20% para mais de 60%. A sobrevida em cinco anos de pacientes com lesões T3 é menor que 20%, e pacientes com lesões T4 possuem a sobrevida média em meses. Pacientes com metástase no momento do diagnóstico têm uma sobrevida em torno de 13 meses. Como muitos pacientes com câncer de vesícula se apresentam com doença avançada, a sobrevida global da doença é menor que 15%.<sup>7</sup>

Em uma análise realizada com 261 pacientes portadores de câncer de vesícula biliar submetidos à ressecção em três diferentes centros identificou-se que a taxa de incidência foi de 58,2% e a maioria dos pacientes foram submetidos à ressecção completa (R0), da mesma forma que em outro estudo<sup>3</sup>, 66,1%. Enquanto a hepatectomia parcial foi realizada em 61,5% do estudo, apenas 42% dos pacientes do segundo estudo (26 pacientes) foram submetidos a ressecção hepática. O primeiro comparou as características clínico-patológicas para três diferentes centros, embora houvesse algumas diferenças entre apresentação, extensão da doença e tratamento, a sobrevida específica

não foi diferente. Embora, em contrapartida, o segundo estudo tenha incluído pacientes em cinco centros diferentes, não conseguiram comparar as características entre os diferentes centros devido ao número limitado de pacientes.<sup>3,12</sup>

Mesmo considerando os estudos anteriormente citados, em uma visão geral, a ressecção tumoral com margens livres permanece terapia curativa. No entanto, numa fase inicial, a doença pode ser curada por colecistectomia simples.<sup>12</sup> E, como geralmente é diagnosticado em um estágio mais avançado, com frequência grandes ressecções incluindo hepatectomia podem ser necessárias para obtenção de margens livres. Independentemente dos avanços técnicos que tornaram esses procedimentos mais seguros nos últimos anos, graças a evolução das técnicas operatórias e do manejo perioperatório, a mortalidade geral por neoplasia de vesícula biliar avançada continua alta quando comparada a outras neoplasias gastrointestinais.<sup>8,12</sup>

Fatores prognósticos têm sido estudados incluindo idade, gênero, tratamento gerencial (operatório radical, procedimentos, terapia adjuvante), padrão histológico (estágio TNM, grau, perineural ou vascular-linfático). Além disso, valores de albumina sérica também podem ser utilizados para predizer este prognóstico, uma vez que não deixa de ser um marcador indireto do estado geral desses casos. Há estudos que sugerem que valores acima de 3mg/dL estão significativamente associados ao prognóstico desse tipo de carcinoma, o que é útil para a estratificação desses pacientes<sup>13</sup>. Outros autores encontram associação menos importante dos níveis de bilirrubina, concluindo que os resultados poderiam estar relacionados ao próprio estágio avançado dos pacientes estudados.<sup>14</sup> Se torna necessário citar também que há poucos estudos em análise a respeito da relação entre a proteína p53 com o carcinoma de vesícula biliar, buscando desvendar o valor prognóstico no que se refere a esta patologia, apesar desta proteína estar envolvida na patogênese. Estudos diversos foram realizados, porém, não se encontrou relação alguma da expressão da proteína p53 com o prognóstico dos pacientes, visto que a proteína esteve presente em 58,3% dos pacientes, enquanto a presença de litíase biliar esteve presente em 83,3% dos pacientes em estudo.<sup>15</sup>

A elevada incidência de recidiva após o tratamento cirúrgico levava a discussão sobre a possibilidade de adjuvância. Alguns tratamentos adjuvantes, como quimioterapia adjuvante e radioterapia têm sido introduzidos com objetivo de melhorar a sobrevida dos pacientes. Até onde se sabem, existem poucas publicações na análise comparativa específica da fase TNM da eficácia da terapia de quimiorradiação adjuvante.<sup>16</sup> Os avanços no tratamento cirúrgico e a extensão da ressecção levaram a uma melhora na sobrevida, embora a maioria dos pacientes se apresentem em estágio avançado e não sejam candidatos a ressecção.<sup>12</sup>

Alguns estudos predisõem ser vital uma terapia adjuvante eficaz para melhorar resultado do tratamento do câncer de vesícula biliar após ressecção. Em um estudo, a maioria dos pacientes (87,5%) receberam quimioterapia à base de 5-fluorouracil e os resultados deste sugerem que a terapia de quimiorradiação adjuvante pode ser eficaz no tratamento de cânceres T2 / T3 para linfonodos após ressecção cirúrgica.<sup>8</sup> Estudos randomizados controlados adicionais com maior tamanho da amostra e com um novo regime de quimioterapia são necessários para confirmar resultados terapêuticos equivalentes em outros tumores em estágio avançado.<sup>16</sup>

## Conclusão

Os achados na literatura apresentam resultados de interesse a respeito do tema em questão, concluindo-se que o diagnóstico tardio ocupa um lugar de destaque entre os motivos do prognóstico do adenocarcinoma de vesícula biliar ser desfavorável. Isso se explica pelos fatores anatômicos de localização destas neoplasias, que se instalam em sua maioria no corpo da vesícula biliar, permitindo que o fluxo de bile para os ductos biliares e posteriormente duodeno ocorra sem haver interrupção, conseqüentemente, não se notabilizando manifestações clínicas que chamem atenção para realização de exames complementares para o diagnóstico.

Sendo assim, a grande maioria dos pacientes portadores deste tipo de tumor, tende a apresentar sinais e sintomas apenas quando a doença está avançada, corroborando para uma maior mortalidade, visto que a doença já deixa de ser localizada e passa a ser sistêmica, com metástases à distância, invasão de órgãos adjacentes, entre outras conseqüências que contribuem para aumentar a chance de evolução para o óbito. Tendo em vista estes argumentos, se torna necessário estudar mecanismos de detecção precoce desta patologia, bem como avançar no tratamento médico de pacientes com a doença em estágios avançados.

## Referências

1. De-la-Cruz J, Hidalgo LA, Feliu J, Armella C, Muns R, del-Bas M, Suñol X. Adenocarcinoma de vesícula biliar: estadio tumoral, factores pronósticos histológicos y supervivencia. *Cir Esp* 2005;77(1):18-21
2. Apodaca-Rueda M, Cazzo E, De-Carvalho RB, Chaim EA. Prevalência do câncer de vesícula biliar em pacientes submetidos à colecistectomia: experiência do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. *Rev Col Bras Cir* 2017;44(3): 252-256
3. Ustaalioglu B, Bilici A, Seker M, Kefeli U, Aydin D, Demir, T, et al. Prognostic Factors for Operated Gallbladder Cancer. *J Gast Cancer*. 2018; 451-457.
4. Fernandes JMPFL. Carcinoma da Vesícula. Revisão Bibliográfica. Faculdade de Medicina Universidade do Porto. 2015; 1-20. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/78897/2/34959.pdf>.

5. Lim H, Seo WD, Park DH, Lee SS, Lee SK, Kim MH, et al. Prognostic factors in patients with gallbladder cancer after surgical resection: analysis of 279 operated patients. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(5):443-8.
6. Sheinfeld W. Cholecystectomy and partial hepatectomy for carcinoma of the gall bladder with local liver extension. *Surgery*. 1947; 22(1):48-58.
7. D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Analysis of the Extent of Resection for Adenocarcinoma of the Gallbladder. *Annals of Surgical Oncology*. 2008; 806-816.
8. Townsend C, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Tratado de Cirurgia: A base biológica da prática cirúrgica moderna. Elsevier Health Sciences. 2014; 2678-2685.
9. Wang YF, Feng FL, Zhao X H, Ye Z X, Zeng H P, Li Z, et al. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 14;20(14):4085-92.
10. Zhu JQ, Han DD, Li XL, Kou JT, Fan H, He Q. Predictors of incidental gallbladder cancer in elderly patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14(1):96-100.
11. Andrén-Sandberg A. Molecular biology of gallbladder cancer: potential clinical implications. *N Am J Med Sci* 2012;4(10):435-41.
12. Butte JM, Matsuo K, Gönen M, D'Angelica MI, Waugh E, Allen PJ, et al. Gallbladder Cancer: Differences in Presentation, Surgical Treatment, and Survival in Patients Treated at Centers in Three Countries. *J Am Coll Surg* 2011; 212(1): 50-61.
13. Pais-Costa SR, Farah JFM, Artigiani-Neto R, Franco MIF, Martins SJ, Goldenberg A. Gallbladder Cancer: Differences in Presentation, Surgical Treatment, and Survival in Patients Treated at Centers in Three Countries. *Arq Bras Cir Dig* 2012;25(1):13-9.
14. Medina-Franco H, Ramos-Gallardo G, Orozco-Zepeda H, Mercado-Díaz M Á. Factores pronósticos en cáncer de vesícula. *Rev. Invest. Clín*. 2005; 57(5): 662-665.
15. Rocha A O, Coutinho L M B, Leboutte L D P, Scholl J G. Expressão imuno-histoquímica e valor prognóstico da proteína p53 no carcinoma de vesícula biliar: estudo de 60 casos. *J. Bras. Patol. Med. Lab* 2004; 40( 6 ): 403-410.
16. Cho S Y, Kim S H, Park S J, Han S S, Kim Y K, Lee K W. Adjuvant chemoradiation therapy in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:87-93

