

Alterações histológicas da vesícula biliar de doentes submetidos à colecistectomia por colelitíase.

Gallbladder histological alterations in patients undergoing cholecystectomy for cholelithiasis.

ANA KAROLINA GAMA HOLANDA¹ ; ZAILTON BEZERRA LIMA JÚNIOR, TCBC-PB²

R E S U M O

Objetivo: descrever os achados histológicos das vesículas biliares de pacientes submetidos à colecistectomia e avaliar a presença de fatores associados ao câncer incidental da vesícula. **Métodos:** estudo descritivo, transversal e observacional de 1.278 exames anatomopatológicos de vesículas biliares oriundas de colecistectomias por colelitíase e de seus respectivos laudos, realizadas no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2017. **Resultados:** o achado anatomopatológico mais frequente foi a colecistite crônica, presente em 1.251 pacientes (97,8%), seguido pela colesterose em 131 (10,2%). O câncer de vesícula foi identificado em seis pacientes, com prevalência de 0,5% nesta amostra. Houve associação significativa entre a presença de câncer e idade ≥ 60 anos e com a espessura da parede $\geq 0,3$ cm. **Conclusão:** houve baixa prevalência de câncer de vesícula na população avaliada, maior ocorrência na população idosa e associação de tumor com espessamento da parede vesicular.

Descritores: Colelitíase. Colecistectomia. Neoplasias de vesícula biliar.

INTRODUÇÃO

Alta prevalência de colelitíase na população fez da colecistectomia um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados da atualidade. Estudos anatomopatológicos das peças cirúrgicas oriundas de colecistectomias por colelitíase surpreendem, em alguns casos, neoplasia incidental de vesícula biliar, que em sua fase inicial é assintomática¹. Nos EUA, 1% a 2% dos pacientes submetidos à colecistectomia por colelitíase apresentam câncer de vesícula ao exame anatomopatológico, e mais de 80% dos pacientes com câncer de vesícula têm história anterior de colelitíase²⁻⁵. A evolução da doença, no entanto, é rápida e apresenta alta taxa de mortalidade.

A presença de cálculos e pólipos, vesícula em porcelana, colangite esclerosante primária, infecção crônica, cisto biliar congênito, obesidade e diabetes são alguns dos fatores de risco para câncer da vesícula biliar⁶⁻⁸. A prevalência cada vez maior de obesidade e o aumento da expectativa de vida sugerem que deva ocorrer um aumento do número de casos de neoplasias de vesícula biliar nos próximos anos.

Tendo em vista a associação entre achados histológicos de peças cirúrgicas e desenvolvimento da malignidade⁹⁻¹¹, este trabalho tem como objetivo descrever os achados histológicos das vesículas biliares de pacientes submetidos à colecistectomia e avaliar a presença de fatores associados à neoplasia incidental.

MÉTODOS

Estudo descritivo, individualizado, transversal e observacional de 1.278 requisições de exames anatomopatológicos de vesículas biliares oriundas de colecistectomias por colelitíase e seus respectivos laudos, realizadas no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2017. A amostra foi selecionada a partir de um banco de dados do laboratório de patologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB).

Para inclusão na amostra, os exames deveriam conter nome, sexo, idade do doente, o laudo anatomopatológico, dados clínicos dos pacientes e apresentar o diagnóstico de colelitíase como justificativa para a colecistectomia.

1 - Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Centro de Ciências Médicas, Curso de Medicina, João Pessoa, Paraíba, Brasil. 2 - Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Centro de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Departamento de Cirurgia, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

Foram excluídas da amostra as requisições nas quais foi aventada a hipótese de neoplasia da vesícula biliar no período pré-operatório.

Os doentes foram operados por diversos cirurgiões de uma mesma equipe. Após a retirada da vesícula biliar da cavidade abdominal, um exame macroscópico era realizado pelo cirurgião e o espécime era, então, encaminhado ao exame anatomopatológico em solução de formaldeído a 10%. No Serviço de Anatomia Patológica, a peça era novamente submetida à avaliação macroscópica, sendo as áreas suspeitas devidamente tratadas e montadas em lâminas de vidro para análise microscópica. Não havendo qualquer área suspeita, o espécime era submetido a exame de rotina, em que uma amostra ao acaso do fundo, corpo e colo vesicular eram analisadas.

Foram estudadas as seguintes alterações histológicas: colecistite crônica, colecistite aguda, escleroatrofia, gangrena, abscesso, colecistite xantogranulomatosa, fibrose, colesterose, metaplasia pilórica, metaplasia intestinal, displasia e câncer.

Os doentes foram divididos em dois grupos quanto à idade: menos de 60 anos e 60 anos ou mais. A espessura da parede da vesícula foi classificada como delgada (<0,3cm) ou espessa (≥0,3cm).

Foi realizada a análise descritiva dos dados e, em seguida, foi empregado o teste qui-quadrado de Pearson (χ^2) para testar as associações entre as alterações histológicas e sexo, faixa de idade e espessura da parede da vesícula. Nos casos em que não houve possibilidade de aplicação do teste qui-quadrado, este foi substituído pelo teste exato de Fisher. Em todos os testes fixou-se em 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba com o CAAE 01759418.5.0000.8069.

RESULTADOS

Dos 1.278 laudos em análise, 992 (77,6%) pertenciam ao sexo feminino e 286 (22,4%) ao masculino. A média de idade foi de $43 \pm 17,8$ anos, sendo que para as mulheres foi de 43 ± 17 anos e para os homens de $44 \pm 20,6$ anos; 1.051 (82,2%) pacientes tinham menos de 60 anos e 227 (17,8%) 60 anos ou mais. Dos 1.278 pacientes diagnosticados com colelitíase, 1.261 (98,7%) eram sintomáticos antes da cirurgia, enquanto apenas 17 (1,32%) não apresentavam sintomas.

Na tabela 1, observa-se a frequência das alterações histológicas estudadas, independentemente da associação entre dois ou mais diagnósticos em um mesmo paciente, o que ocorreu em alguns casos. O achado anatomopatológico mais frequente foi a colecistite crônica, que esteve presente em 1.251 pacientes (97,8%), seguido pela colesterose em 131 (10,2%). Câncer da vesícula biliar foi encontrado em apenas seis pacientes (0,5%). A figura 1 mostra o aspecto histológico encontrado em algumas das alterações histológicas da vesícula biliar.

Tabela 1. Distribuição de frequências das alterações histológicas.

Alteração histológica	n	%
Colecistite crônica	1252	97,8
Colesterose	131	10,2
Colecistite aguda	36	2,8
Colecistite xantogranulomatosa	23	1,8
Fibrose	23	1,8
Escleroatrofia	15	1,2
Displasia	13	1,0
Metaplasia intestinal	6	0,5
Câncer	6	0,5
Abscesso	4	0,3
Metaplasia pilórica	2	0,2
Gangrena	1	0,1

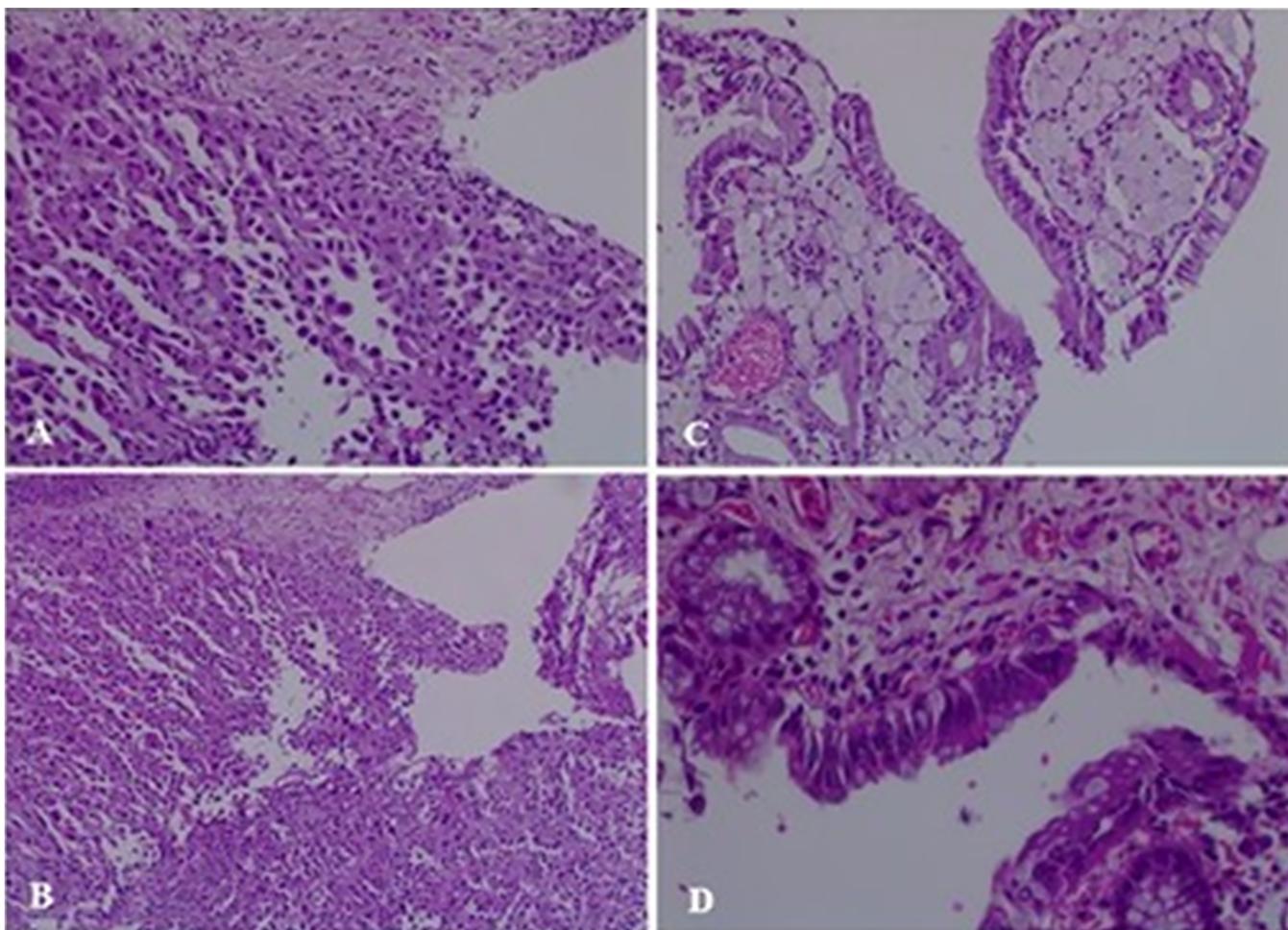


Figura 1. Microscopia óptica da vesícula biliar com as seguintes alterações histológicas: A e B) adenocarcinoma; C) colesterose; D) displasia epitelial de baixo grau.

Entre os pacientes diagnosticados com colelitíase, 1.054 (82,4%) apresentaram apenas um tipo de alteração histológica, enquanto os demais possuíam duas (215; 16,8%) ou três (9; 0,7%) alterações concomitantes. Nos pacientes com mais de uma alteração histológica concomitante (224 pacientes), a associação mais frequente ocorreu entre os diagnósticos de colecistite crônica e colesterose, representando 61,4% das associações.

As distribuições dos achados anatomopatológicos por sexo e grupo de idade (<60 anos e \geq 60 anos) estão expostas, respectivamente, nas tabelas 2 e 3. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre a presença de colesterose, colecistite xantogranulomatosa e abscesso em relação ao sexo do paciente.

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre a presença de colesterose, displasia e câncer em relação a idade do paciente (<60 anos ou \geq 60 anos).

Quanto à espessura da parede, 895 (70%) vesículas apresentaram paredes <0,3cm (delgada), enquanto em 383 (30%) suas paredes eram \geq 0,3cm (espessa). Na tabela 4 é possível observar a distribuição das alterações histológicas em relação à espessura da parede. Houve diferença estatisticamente significativa entre colecistite crônica, colesterose, colecistite aguda, colecistite xantogranulomatosa, fibrose, displasia, câncer e abscesso em relação à espessura da vesícula.

Tabela 2. Distribuição das alterações histológicas em relação ao sexo.

Alteração histológica	Feminino		Masculino		p-valor
	n	%	n	%	
Colecistite crônica	970	77,6	281	22,4	0,5537
Colesterose	111	84,7	20	15,3	0,0399*
Colecistite aguda	25	69,4	11	30,6	0,3153
Colecistite xantogranulomatosa	13	56,5	10	43,5	0,0179*
Fibrose	17	73,9	6	26,1	0,8056
Escleroatrofia	10	66,7	5	33,3	0,3413
Displasia	7	53,8	6	46,2	0,0862
Metaplasia intestinal	5	83,3	1	16,7	1,0000
Câncer	6	100	0	0,0	0,3288
Abscesso	0	0,0	4	100	0,0035*
Metaplasia pilórica	2	100,0	0	0,0	1,0000
Gangrena	0	0,0	1	100	0,2304

* $p < 0,05$ (diferença estatisticamente significativa).

Tabela 3. Distribuição de frequências das alterações histológicas em relação à idade.

Alteração histológica	<60		≥60		p-valor
	n	%	n	%	
Colecistite crônica	1030	82,4	221	17,6	0,39880
Colesterose	120	91,6	11	8,4	0,00400*
Colecistite aguda	25	69,4	11	30,6	0,05300
Colecistite xantogranulomatosa	19	82,6	4	17,4	1,00000
Fibrose	18	78,3	5	21,7	0,78210
Escleroatrofia	13	86,7	2	13,3	0,75460
Displasia	5	38,5	8	61,5	0,00050*
Metaplasia intestinal	4	66,7	2	33,3	0,60070
Câncer	2	33,3	4	66,7	0,01350*
Abscesso	2	50,0	2	50,0	0,15140
Metaplasia pilórica	1	50,0	1	50,0	0,30830
Gangrena	0	0,0	1	100,0	0,18190

* $p < 0,05$ (diferença estatisticamente significativa).

Tabela 4. Distribuição de frequências das alterações histológicas em relação à espessura da parede.

Alteração histológica	Delgada		Espessa		p-valor
	n	%	n	%	
Colecistite crônica	889	71,1	362	28,9	0,0005*
Colesterose	102	77,9	29	22,1	0,0005*
Colecistite aguda	10	27,8	26	72,2	0,0489*
Colecistite xantogranulomatosa	5	21,7	18	78,3	0,0005*
Fibrose	11	47,8	12	52,2	0,0249*
Escleroatrofia	12	80,0	3	20,0	0,4348
Displasia	5	38,5	8	61,5	0,0175*
Metaplasia intestinal	2	33,3	4	66,7	0,0799
Câncer	0	0,0	6	100,0	0,0005*
Abscesso	0	0,0	4	100,0	0,0069*
Metaplasia pilórica	2	100,0	0	0,0	0,5632
Gangrena	0	0,0	1	100,0	0,2994

* $p < 0,05$ (diferença estatisticamente significativa).

Dos 1.278 pacientes estudados, seis (0,5%) apresentaram o achado de neoplasia incidental de vesícula biliar. Em tais pacientes, houve uma variação de idade entre 54 e 74 anos, todos pertenciam ao sexo feminino, manifestaram sintomas de colelitíase antes da cirurgia e possuíam vesícula de parede espessa. Em dois dos seis pacientes, a neoplasia estava associada à outra alteração histológica, em uma delas à colecistite crônica e outra à displasia. Também foram encontrados dois casos de metaplasia pilórica, seis de metaplasia intestinal e 13 de displasia de vesícula, todas consideradas alterações histológicas pré-neoplásicas.

DISCUSSÃO

O câncer de vesícula biliar é uma rara neoplasia, de caráter agressivo e com baixa sobrevida. Suas maiores incidências foram reportadas em mulheres em na Índia (21,5/100.000), no Paquistão (1,8/100.000) e no Equador (12,9/100.000)¹². Vários fatores de risco já foram associados à neoplasia da vesícula biliar (NVB), como obesidade, multiparidade e infecção crônica por *Salmonella typhi* e *Helicobacter pylori*. Contudo, o maior risco relativo foi associado ao diagnóstico de colelitíase, com RR de 4,9 (IC95%: 3,3-7,4), demonstrando que os pacientes diagnosticados com colelitíase apresentam um risco quase cinco vezes maior de desenvolver NVB¹²⁻¹⁵.

De acordo com dados do Datasus, de janeiro de 2008 a abril de 2019, a colelitíase e a colecistite aguda foram responsáveis por mais de 2,5 milhões de internações no Brasil⁸. Neste mesmo período, as cirurgias do aparelho digestivo alcançaram o segundo lugar entre os procedimentos cirúrgicos mais realizados, estando atrás apenas das cirurgias obstétricas. Dentre as cirurgias do trato gastrointestinal, o primeiro lugar é ocupado pelas colecistectomias com mais de 2 milhões de procedimentos¹⁶.

Nas 1.278 vesículas estudadas, foram encontrados 1.511 diagnósticos histopatológicos, uma vez que 224 indivíduos apresentaram mais de um achado. Dentre estes, a colecistite crônica apresentou a maior prevalência, estando presente em 97,8% dos pacientes, e foi a mais associada à metaplasia pilórica, metaplasia intestinal e displasia. É importante ressaltar que dos seis pacientes com metaplasia intestinal, dois apresentavam displasia associada.

A segunda alteração mais encontrada foi a colesterose, presente em 10,2% do total de pacientes. Foi observada uma ocorrência significativamente maior desta alteração entre o sexo feminino, entre os indivíduos com menos de 60 anos e cuja vesícula apresentava uma espessura <0,3cm. A colesterose consiste em uma alteração não inflamatória da vesícula, tendo como fisiopatologia o acúmulo de lipídios na parede e a formação de pólipos de colesterol, até o momento sem associação com transformação maligna¹⁷.

A colecistite xantogranulomatosa (CX), inflamação incomum e destrutiva da vesícula, foi a quarta alteração mais encontrada. Foi identificada associação estatística entre esta alteração e a espessura da parede $\geq 0,3$ cm, bem como, com o sexo feminino. Devido a sua capacidade de extensão para estruturas adjacentes, pode ser confundida com um processo neoplásico. Um estudo de mais de 2 mil pacientes demonstrou haver uma associação positiva entre CX e NVB³.

A presente amostra encontra-se em consonância com outras casuísticas brasileiras, como o trabalho de Oliveira e Silva *et al.*¹⁰, que analisou prospectivamente 290 pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica, demonstrando que a colecistite crônica foi encontrada em 71,7% dos pacientes e a inflamação aguda em 13,1%.

O tratamento da NVB pode variar desde uma simples colecistectomia, quando o tumor é restrito a mucosa, até a necessidade de hepatectomia parcial e ressecção de estruturas adjacentes em fases mais avançadas¹⁸.

O diagnóstico e tratamento precoce da colelitíase sintomática são apontados como a principal forma de prevenção secundária desta neoplasia^{12,14}, uma vez que inúmeros trabalhos já demonstraram a ocorrência incidental de NVB em estágios precoces em pacientes submetidos à colecistectomia eletiva por colelitíase^{13,19}.

No presente trabalho, dos 1.278 pacientes, seis (0,5%) apresentaram o diagnóstico de neoplasia incidental de vesícula e observou-se que a NVB foi significativamente mais frequente entre indivíduos com 60 anos ou mais, e em pacientes cujas vesículas apresentavam parede com espessura $\geq 0,3$ cm. Os números encontrados neste estudo são semelhantes aos dados observados em outros trabalhos nacionais e internacionais. Estudo seccional realizado em Pernambuco mostrou que, em 2.018 pacientes avaliados, houve uma prevalência de 0,34% de câncer, sendo a maior parte no sexo feminino¹². Estudo multicêntrico europeu encontrou prevalência de 0,35% entre os 117.840 pacientes avaliados¹⁴ e, em Buenos Aires, uma pesquisa encontrou prevalência de 0,91% de NVB incidental²⁰.

Observa-se que a ocorrência de NVB na amostra em estudo é próxima àquela encontrada no estado vizinho (Pernambuco), refletindo uma provável semelhança genética entre estas duas populações e a importância deste fator na origem da NVB. Entretanto, observa-se uma diferença substancial entre estes dois estados e o Maranhão, onde a prevalência de NVB incidental é de 2,3%. Sabe-se que a incidência de NVB é consideravelmente menor em brancos quando comparados à população asiática, hispânica e negra. Tendo em vista que, de acordo com PNAD, de 2005, a proporção de brancos na população do Maranhão é de apenas 25,7% contra 36,1% na Paraíba e 37,4% em Pernambuco, esta pode ser a explicação para a diferente prevalência encontrada.

Entretanto, não é possível explicar com exatidão os motivos pelos quais determinadas áreas, como Índia e Equador, apresentam incidência tão elevada, ficando evidente que, apesar da importância dos fatores ambientais, a susceptibilidade genética ainda representa um papel importante nesta neoplasia^{14,21}.

Um aspecto significativo deve ser ressaltado acerca das diferenças na representatividade dos achados histopatológicos no exame da vesícula. Estudos sugerem que a incidência de diversas alterações histológicas da vesícula, inclusive da NVB, é reflexo do número de segmentos da vesícula analisados. A análise limitada (uma amostra ao acaso do fundo, corpo e colo vesicular) não seria suficiente para detectar todos os casos de neoplasia. Em contraste com a prevalência encontrada em nossa amostra (0,5%), um estudo de 475 espécimes analisados em toda sua extensão encontrou uma prevalência de 1,68% de NVB incidental¹³.

Quanto à distribuição entre os sexos, apesar de todos os pacientes diagnosticados com câncer nesta amostra serem do sexo feminino, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre estas variáveis ($p > 0,05$). Entretanto, já é bem estabelecido na literatura que a NVB é mais comum no sexo feminino^{12,15,19}, o que pode ser explicado pela alta prevalência de colelitíase na população feminina, em decorrência de fatores hormonais que diminuem a solubilidade do colesterol na bile, facilitando a formação de cálculos.

A incidência aumentada de NVB em idosos parece não estar relacionada diretamente à idade, mas ao tempo de evolução da colelitíase nestes pacientes⁹. Estudos acerca da carcinogênese da NVB demonstraram ser necessário uma história de ao menos 20 anos de colelitíase para o surgimento das primeiras alterações neoplásicas¹⁴. Também foi observado um aumento progressivo na idade dos pacientes com alterações pré-neoplásicas.

A média de idade dos doentes foi de 57,7 para metaplasia intestinal, de 58,5 para metaplasia pilórica, de 59,8 para displasia e de 64,2 para NVB. Tal achado reforça a hipótese da sequência metaplasia - displasia - câncer para a carcinogênese da NVB. Demonstrou-se que as médias de idade dos pacientes com displasia e carcinoma *in situ* eram, respectivamente, 15 e cinco anos menores quando comparada à média dos pacientes com câncer invasivo, sugerindo haver uma progressão temporal entre estes achados¹⁴.

Devido à escassez de informações acerca das características dos cálculos biliares nas requisições analisadas, não foi possível avaliar a relação destas variáveis com as alterações anatomopatológicas. Apesar disso, estudos sugerem haver uma associação entre NVB e cálculos biliares maiores do que 3cm. Neste caso, o risco de NVB chega a ser dez vezes maior em comparação aos pacientes que apresentam cálculos menores do que 1cm¹⁹. A NVB também parece ser mais comum em pacientes com cálculo único e grande²¹.

Além da associação com a idade, também foi observada uma relação estatisticamente significativa entre a NVB e a presença de parede $\geq 0,3$ cm, o que reflete o processo de infiltração da parede da vesícula por clones neoplásicos e pode ser útil na identificação de pacientes de alto risco para neoplasia.

Concluimos com este trabalho que houve baixa prevalência de NVB na população avaliada, com maior ocorrência do tumor entre os idosos e uma associação com espessamento da parede vesicular. É importante salientar que, por se tratar de um estudo seccional, este trabalho limita-se a sugerir associações, porém não é possível determinar relações de causalidade entre as variáveis. Além disso, a baixa incidência desta neoplasia torna difícil a realização de análises estatísticas mais aprofundadas. Estudos prospectivos e multicêntricos podem sanar as limitações desta análise.

A B S T R A C T

Objective: to describe the histological findings of the gallbladders of patients undergoing cholecystectomy and to evaluate the presence of factors associated with gallbladder incidental cancer. **Methods:** we conducted a descriptive, cross-sectional, observational study with 1,278 histopathological exams of gallbladders coming from cholecystectomy for cholelithiasis and of their reports, held from January 2008 to December 2017. **Results:** the most common pathological finding was chronic cholecystitis, present in 1,251 patients (97.8%), followed by gallbladder cholesterosis, in 131 (10.2%). Gallbladder cancer was identified in six patients, with a prevalence of 0.5% in this sample. There was a significant association between the presence of cancer and age ≥ 60 years and wall thickness ≥ 0.3 cm. **Conclusion:** there was low prevalence of gallbladder cancer in this population, higher occurrence in the elderly and association of the tumor with gallbladder wall thickness.

Keywords: Cholelithiasis. Cholecystectomy. Gallbladder Neoplasms.

REFERÊNCIAS

1. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012;6(2):172-87.
2. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. Am J Gastroenterol. 2000;95(6):1402-10.
3. Kwon AH, Sakaida N. Simultaneous presence of xanthogranulomatous cholecystitis and gallbladder cancer. J Gastroenterol. 2007;42(8):703-4.
4. Roa EI, Aretxabala UX, Morgan FR, Molina UR, Araya OJC, Roa SJ, et al. Pólipos y adenomas de la vesícula biliar: consideraciones clínico-patológicas. Rev Med Chile. 2004;132(6):673-9.
5. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. Int J Cancer. 2006;118(7):1591-602.

6. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba II, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(6):349-64.
7. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:99-109.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Procedimentos hospitalares do SUS por local de internação - Brasil. [Internet]. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>
9. Coelho JCU, Freitas AT, Fontan RS, Campos ACL, Zeni Neto C, Oliva LV. Incidência de colesterose da vesícula biliar em autópsias. *Rev Col Bras Cir.* 1993;20(6):295-7.
10. Oliveira e Silva RC, Silva AL, Cioffi AC, Ferreira LL, Bez LG. Alterações histológicas da vesícula biliar litiásica: influência no diagnóstico e tratamento por videolaparoscopia. *Rev Col Bras Cir.* 1999;27(1):1-5.
11. Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):331-42.
12. Martins-filho ED, Batista TP, Kreimer F, Martins ACA, Iwanaga TC, Leão CS. Prevalence of incidental gallbladder cancer in a tertiary-care hospital from Pernambuco, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(3):247-9.
13. Jukemura J, Leite K, Machado M, Montagnini A, Penteadó S, Abdo E, et al. Frequency of incidental gallbladder carcinoma in Brazil. *Arq Bras Cir Dig.* 1997;12(1/2):10-3.
14. Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C. Tumor seeding following laparoscopy: an international survey. *World J Surg.* 1999;23(10):989-95; discussion 996-7.
15. 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):252-6.
16. Ishak G, Ribeiro FS, Costa DS, Bahia LAC, Dias EM, Assumpção PP. Câncer de vesícula biliar: experiência de 10 anos em um hospital de referência da Amazônia. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(2):100-4.
17. Castro FA, Koshhiol J, Hsing AW, Devesa SS. Biliary tract cancer incidence in the United States - demographic and temporal variations by anatomic site. *Int J Cancer.* 2013;133(7):1664-71.
18. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006;93(8):615-23.
19. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA.* 1983;250(17):2323-6.
20. Pina L, Lagos H, Quiche G, Alle L, Sarotto LE. Carcinoma incidental de vesícula biliar en un hospital universitario. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2017;47(3):190-3.
21. Moerman CJ, Lagerwaard FJ, Bueno de Mesquita HB, Van Dalen A, Van Leeuwen MS, Schrover PA. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *Scand J Gastroenterol.* 1993;28(6):482-6.

Recebido em: 25/06/2019

Aceito para publicação em: 28/07/2019

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Ana Karolina Gama Holanda

E-mail: anagamaholanda@gmail.com

