Câncer de vesícula biliar: experiência de 10 anos em um hospital de referência da Amazônia

Gallbllader cancer: 10 years of experience at an Amazon reference hospital

Geraldo Ishak, TCBC-PA[1]; Felipe Soares Ribeiro[2]; Daniel Souza da Costa[2]; Leandro Augusto Costa Bahia[2]; Everton Mesquita Dias[3]; Paulo Pimentel de Assumpção, ACBC-PA[4]

RESUMO

Objetivo: Analisar os aspectos epidemiológicos-cirúrgicos dos pacientes com câncer de vesícula biliar (CAVB) atendidos em um Hospital Universitário de Belém/PA, no período de 1999-2009. **Métodos:** estudo observacional, retrospectivo, descritivo-analítico de fonte secundária dos pacientes com diagnóstico de CAVB, no período de 1999-2009. Foram analisados 75 prontuários, sendo 34 pacientes estudados. As informações coletadas foram utilizadas para o estadiamento tumoral TNM do CAVB e para a caracterização clínico-cirúrgica da população estudada. **Resultados:** 79% eram do sexo feminino, com média de idade de 66,2±11 anos e tempo de sintomatologia de 10,8±17,2 meses, não obtendo relação estatística com o estadio da doença. Dor no hipocôndrio direito, náuseas e icterícia predominaram como sinais/sintomas. A litíase biliar esteve presente em 91% dos casos, sendo positiva em 100% dos pacientes com estadios I/II. A sensibilidade ultrassonográfica para sugestionar o CAVB no pré-operatório foi 14,28%. A operação mais executada foi a colecistectomia simples, tendo como achado intra-operatório predominante, invasão hepática. O adenocarcinoma foi o tipo histológico preponderante, com destaque para os estadios III e IV. **Conclusão:** A série estudada apresentou alta incidência de litíase biliar, o adenocarcinoma com estadio avançado foi o mais prevalente. acarretando um pequeno índice de operações com intenção curativa, 30% dos pacientes operados, e uma taxa de mortalidade de 21%. A valorização dos sintomas e a investigação precoce por exames de imagem poderiam favorecer o tratamento, em fases iniciais do CAVB, proporcionando um melhor prognóstico para os pacientes operados.

Descritores: Neoplasias da vesícula biliar. Estadiamento de neoplasias. Cirurgia.

INTRODUÇÃO

A neoplasia de vesícula biliar é uma doença relativamente rara, apesar de ser o tumor mais frequente do trato biliar e o quinto mais frequente do trato gastrointestinal. Apresenta uma alta taxa de mortalidade, pois na maioria das vezes o paciente apresenta sintomas inespecíficos e já se encontra em estádios mais avançados[1-3].

A maior incidência de neoplasia malígna de vesícula biliar ocorre em mulheres acima dos 65 anos. Apresenta também uma grande variação étnica, sendo que, populações de países como Chile, Bolívia, México, além de índios americanos possuem uma elevada mortalidade por esta moléstia. Já na Europa, encontra-se uma incidência caracteristicamente menor. Como fatores de risco, pode-se citar como o principal, a presença de colelitíase, a qual seria responsável por um processo de inflamação crônica com consequente formação de displasia-adenocarcinoma, sendo este risco ainda mais elevado quando há presença de cálculos acima de 3cm. Constitui também fator de risco para o câncer de vesícula biliar (CAVB), a vesícula em porcelana – pela extensa calcificação da parede – e a presença de pólipos – pela progressão adenoma-adenocarcinoma. Também observa-se que a presença de alterações histológicas podem estar associadas ao câncer de vesícula. Apesar da escassez de estudos, a obesidade e o IMC elevado, sobretudo graus II e III, e a multiparidade, apresentam-se presentes nos pacientes com câncer de vesícula biliar e podem constituir risco também. Alguns estudos demonstraram um aumento na incidência em pacientes portadores crônicos de *Salmonella sp*. ou de *Helicobacter pylori*, supostamente pela degradação dos ácidos biliares induzidos por estas bactérias[1-4].

Mais de 90% dos casos são representados por um padrão histológico de adenocarcinoma, que podem ser caracterizados em papilar, tubular, mucinoso. O carcinoma anaplásico, o escamoso e o adenoescamoso são os tipos menos comuns[4].

Sendo assim, resolvemos analisar os aspectos demográficos e clínico-cirúrgicos dos pacientes com

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), Universidade Federal do Pará, Belém-PA.

1. Chefe do Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo do HUJBB- Belém-PA-BR; 2. Doutorando de Medicina (FM-UFPA) - Belém-PA; 3. Doutorando de Medicina (FM-UEPA) - Belém-PA; 4. Cirurgião do Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo do HUJBB- Belém-PA.

neoplasias malignas de vesícula biliar atendidos em um hospital universitário de Belém – PA, no período de 1999 a 2009.

MÉTODOS

A pesquisa obedeceu aos preceitos éticos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg e foram respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) em 12 de Janeiro de 2009 (Protocolo nº3774/08).

O estudo foi do tipo observacional, retrospectivo, descritivo-analítico de fonte secundária (análise de prontuários do Departamento de Arquivamento Médico e Estatística do Hospital Universitário "João de Barros Barreto" – DAME-HUJBB).

O universo do estudo conteve os pacientes atendidos no Hospital Universitário "João de Barros Barreto" com diagnóstico de câncer de vesícula biliar (CID C23), no período de 1999 a 2009. Foram verificados 75 prontuários, dos quais 44 tinham diagnóstico de CAVB, dos quais, 10 foram excluídos por preenchimento incorreto/incompleto de informações médicas e/ou por ausência de laudos histopatológicos que confirmassem a presença de neoplasia de vesícula biliar.

O protocolo de pesquisa utilizado visou levantar dados epidemiológicos dos pacientes, bem como comorbidades, antecedentes mórbidos familiares e pessoais, sinais e sintomas clínicos, tempo de sintomatologia, exames bioquímicos, diagnóstico ultrassonográfico e tomográfico**.** Considerou-se como achado ultrassonográfico sugestivo de CAVB, um ou mais dos quatro aspectos: irregularidade de parede; espessamento não homogêneo da vesícula biliar; pólipos; massa preenchendo a luz vesicular.

,Foram também analisados: o tratamento cirúrgico realizado, tempo cirúrgico, achados intra-operatórios, complicações pós-operatórias o tipo histológico e a diferenciação tumoral das lesões. As informações coletadas foram utilizadas para o estadiamento tumoral TNM das neoplasias de vesícula biliar e para a caracterização epidemiológica e clínico-cirúrgica da população estudada[5].

Em algumas análises os pacientes foram distribuídos em dois grupos: o grupo A contendo os pacientes pertencentes aos estádios I e II do CAVB e o grupo B contendo os pacientes pertencentes aos estádios III e IV. Esta divisão teve como intenção gerar uma visão diferenciada sobre o grupo no qual a intenção cirúrgica curativa tem altas taxas de sucesso (grupo A) e o grupo no qual a paliação ou a biópsia são uma das poucas opções para estes doentes (grupo B).

Para a análise estatística foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. A estatística descritiva foi aplicada através do cálculo das principais medidas numéricas (Média,Desvio-Padrão). A inferência estatística foi implementada através de testes de hipóteses: Teste G que comparou as proporções dentro da amostra e entre duas amostras independentes conforme o caso analisado. Teste t de Student que analisou a diferença entre duas médias aritméticas. Foi previamente estabelecido o nível de significância **a** = 0.05 para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Dos 34 casos estudados, 79% (27/34) eram do sexo feminino e 21% (7/34) do sexo masculino, com uma relação de 3,85:1. A idade média da população estudada foi de 66,2±11 anos, sendo de 66,5±10,9 no sexo feminino e de 64,9±12,1 no sexo masculino. O tempo médio de sintomatologia foi de 10,8±17,2 meses, sendo entre os homens de 19±20,8 meses e entre as mulheres de 8,1±14,5 meses. O tempo médio de sintomatologia foi 8,6 meses no grupo de pacientes com doença mais avançada (estádios III ou IV), entretanto, não houve significância estatística sobre este dado (p=0,24). Os sinais clínicos e os sintomas pré-operatórios estão citados na tabela1.

A litíase biliar foi encontrada em 90,91 (30/33) da população estudada, sendo que em um dos prontuários não constavam informações acerca deste quesito.

A sensibilidade ultrassonográfica para sugestionar o CAVB no pré-operatório foi de 14,28% (4/28), sendo não sugestiva em 85,72% (24/28), sendo ambos dados sem significância estatística (p>0,05).. Em seis prontuários não foi possível obter o dado ultrassonográfico.

A colecistectomia foi realizada na maioria dos pacientes, 41,17%, deste estudo. Em 23,5% dos pacientes realizou-se a laparotomia com biópsia. (Tabela 2). Em 20,5% (7/34) dos casos optou-se ainda por procedimento paliativo associado à cirurgia principal, sendo que em 43% (3/7) optou-se por derivação biliodigestiva e em 57% (4/7) pela drenagem da via biliar.

Tabela 1 – Distribuição dos principais sinais e sintomas clínicos pré-operatórios.

Sinais / Sintomas	n	%
Perda de peso	9	26%
Prurido	9	26%
Acolia	10	29%
Desconforto abdominal.	10	29%
Febre	11	32%
Colúria	15	44%
Vômitos	17	50%
Icterícia	19	56%
Náuseas	19	56%
Dor no hipocôndrio direito	26	76%

Tabela 2 – Principais procedimentos cirúrgicos realizados.

Operação Realizada	n	%
Colecistectomia Radical (IVb/V)	7	20,58%
Colecistectomia Simples	14	41,17%
Colecistectomia + Ressecção em cunha de leito hepático	4	11,80%
LE* + Bx**	8	23,50%
Cirurgia de Whipple	1	2,90%
Total	**34**	**100,00%**

**LE: Laparotomia exploradora*
***BX: Biópsia*

Os principais achados intra-operatórios estão colocados na tabela 3. Foram encontradas as seguintes complicações pós-operatórias: icterícia (56%), febre (32%), sepse (9%) e hemorragia (9%). Sete pacientes (21%) morreram.

Os diagnóstico histopatológico evidenciou: adenocarcinoma em 91% dos pacientes , carcinoma epidermóide em 6% e carcinoma indiferenciado em 3%.

O estadiamento tumoral evidenciou que o estadio IV estava presente em 44% das espécimes examinados(Tabela 4).

O desfecho clínico de cada caso foi prejudicado por perda do seguimento de grande parte da amostra antes de completar cinco anos de pós-operatório o que não permitiu com que fosse estimado o índice curativo e o índice de mortalidade dos pacientes submetidos a cirurgias com intenção curativa.

Tabela 3 – Principais achados intra-operatórios.

Achados Intra-operatórios	n	%
Invasão hepática	14	41%
Invasão de outros órgãos	13	38%
Invasão de via biliar extra-hepática	11	32%
Ascite	7	21%
Massa em topografia de vesícula biliar	5	15%
Invasão de vasos do pedículo hepático	5	15%
Carcinomatose peritonial	5	15%
Aderências	5	15%
Sem achados relevantes	4	12%
Outros	3	9%

Tabela 4 – Estadiamento Tumoral do CAVB.

Estadiamento Tumoral	n	%
Estadio IA	1	3%
Estadio IB	1	3%
Estadio IIA	2	6%
Estadio IIB	1	3%
Estadio III	13	41%
Estadio IV	14	44%
Total	**32***	**100%**

***Dois prontuários não continham informações do estádio.*

DISCUSSÃO

Os sinais e sintomas do CAVB, de acordo com a literatura, não são específicos e geralmente surgem tardiamente no curso clínico da doença. Dessa forma, a maioria dos casos é diagnosticada em estágios avançados, proporcionando prognóstico desfavorável [1,2,6-8]. A população deste estudo revelou 85% dos casos com estágio avançado do CAVB, fato que pode ser favorecido por sintomas que nem sempre expressam a gravidade da doença, com consequente suspeição tardia. Ressalta-se ainda que fatores como a demora no atendimento médico especializado dentro dos serviços públicos de saúde poderiam contribuir com o elevado índice de pacientes diagnosticados já em estágios avançados e/ou terminais onde a paliação emerge como a única alternativa possível.

Ainda no aspecto do quadro clínico associado ao CAVB, os sintomas mais comuns associados à neoplasia maligna de vesícula biliar são dor abdominal e/ou cólica biliar[9,10]. No entanto, pacientes com doença avançada podem apresentar icterícia, proveniente tanto da invasão da árvore biliar como de metástase para o ligamento hepatoduodenal. Manifestações sistêmicas como perda de peso, anorexia e astenia também podem ser encontradas[9,10].

Portanto, a dor abdominal, principalmente em hipocôndrio direito parece ser o grande "marcador", mesmo que inespecífico, da doença vesicular referido em grande parte da literatura, seja na doença litiásica ou no câncer.

Na maioria das séries, a dor, um achado em parte pouco conclusivo, toma espaço de destaque dentre as queixas dos pacientes, chegando a cifras de até 95% dos casos com CAVB. A adequada valorização desse sintoma pode, eventualmente, permitir diagnósticos mais precoces e, em consequência, resultados terapêuticos superiores.

A dor do quadro vesicular em geral está em muito associado à doença litiásica e a literatura mostra uma associação de cerca de 95% dos casos de CAVB com colelitíase[4,9,10], o que faz com que muitos estudos coloquem o cálculo na posição de fator de risco de grande importân-

cia no desenvolvimento da neoplasia maligna de vesícula biliar.

Outros sintomas como icterícia, associada à perda de peso, já tornam mais fácil a suspeição diagnóstica. Entretanto, estes são marcos de doença já avançada e pouco contribuem para um diagnóstico precoce e para uma melhor resolubilidade terapêutica do caso.

Nos casos de doença localmente avançada, a USG abdominal tem uma sensibilidade de 85% e uma acurácia de 80% no diagnóstico de CAVB, de acordo com uma revisão americana realizada por Miller *et al*.[4]. Entretanto, na presente série, encontrou-se para a USG abdominal uma sensibilidade na suspeição de neoplasia maligna de vesícula biliar próxima a apenas 14%. No entanto, quando se comparou a suspeição ao USG com o estadio da doença, percebeu-se que a sensibilidade da USG foi de 0% para suspeição de câncer nos estádios I e II e de apenas 13,3% para suspeição nos estádios III e IV, sendo ambos dados sem significância estatística (p>0,05).

Mesmo frente a baixos resultados, infere-se que o câncer em estádio III e IV é mais suspeitado no exame ultrassonográfico comparado ao câncer em estadio I e II, o que, novamente, reforça o motivo para um diagnóstico tardio na maioria dos casos de CAVB.

De acordo com revisões sobre a histopatologia do CAVB, o adenocarcinoma representa de 80 a 90% dos casos, sendo os 10 a 20% restantes correspondentes a carcinoma escamoso, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células pequenas, carcinoma indiferenciado e, mais raramente, rabdomiossarcoma[4,9]. Não diferente, a amostra dos pacientes com CAVB deste estudo mostrou uma prevalência de 91% de adenocarcinoma, e o carcinoma epidermóide em segundo lugar com somente 6%. Todos os casos de carcinoma epidermóide foram diagnosticados em fases avançadas, não sendo possível identificar diferenças quanto ao comportamento biológico, manifestações clinicas e resultados terapêuticos entre os diferentes tipos histológicos.

Ao contrário do esperado, observou-se que o tempo médio de sintomatologia foi menor (8,6 meses) no grupo de pacientes com doença mais avançada (estádios III ou IV). Entretanto, não houve significância estatística sobre este dado (p=0,24), de modo que permanece incerta a real relação entre o tempo sintomático do quadro e o estadio no momento do diagnóstico.

O achado de maior tempo sintomático entre os do grupo de estadio I e II pode ser devido à associação dos sintomas ao quadro de colelitíase, enquanto o grupo com estádios III ou IV mostrava sintomas já associados à presença da neoplasia maligna avançada, os quais possivelmente ocasionaram subvalorização de sintomas prévios menos relevantes.

No que se refere à terapêutica realizada, observou-se que o principal procedimento foi a colecistectomia simples, em 41% dos casos, possivelmente em função do elevado número de casos em estadios avançados, impossibilitando a realização de cirurgias radicais[9,11-15].

Ressalta-se que diversos pacientes haviam sido operados previamente em outros hospitais não especializados e tiveram como achado operatório da nova intervenção a constatação de doença disseminada na cavidade abdominal. Nestas situações, conforme se preconiza, apenas a paliação ou o diagnóstico histopatológico do tumor é opção plausível[16,17].

O CAVB teve maior prevalência no sexo feminino, apresentando como principais sinais e sintomas os mesmos encontrados em quadros de colecistopatia calculosa. A alta incidência de litíase biliar pode ser relacionada como causa desta neoplasia. Ao contrário do esperado, o tempo médio de sintomatologia foi menor no grupo de estadiamento III e IV, no entanto, sem significância estatística, permanecendo incerto o papel do mesmo no avanço tumoral desta moléstia. O adenocarcinoma com estadio avançado foi mais prevalente, tendo provável relação com a elevada incidência de óbito ainda na internação.

A série estudada apresentou alta incidência de litíase biliar, o adenocarcinoma com estadio avançado foi o mais prevalente. acarretando um pequeno índice de operações com intenção curativa, 30% dos pacientes operados, e uma taxa de mortalidade de 21%. A valorização dos sintomas e a investigação precoce por exames de imagem poderiam favorecer o tratamento, em fases iniciais do CAVB, proporcionando um melhor prognóstico para os pacientes operados.

A B S T R A C T

***Objective**: To evaluate the epidemiological aspects of surgical patients with gallbladder cancer (GC) enrolled in a University Hospital in Bethlehem (State of Pará – PA), in the period 1999-2009. **Methods**: observational, retrospective, descriptive and analytical study of secondary sources of patients with GC in the period 1999-2009. We analyzed 75 medical records, with 34 patients studied. The information collected was used for the TNM tumor staging of GC and to characterize the clinical and surgical population. **Results**: 79% were female, mean age 66.2 ± 11 years and duration of symptoms was 10.8 ± 17.2 months, with no statistical relationship with the stage of disease. Pain in right upper quadrant, nausea and jaundice prevailed as signs / symptoms. Gallstones were present in 91% of cases and were positive in 100% of patients with stage I / II. The sensitivity of ultrasound to preoperatively suggest GC was 14.28%. The simplest operation performed was cholecystectomy, with the predominant intraoperative finding being hepatic invasion. Adenocarcinoma was the predominant histologic type, especially for stages III and IV. **Conclusion**: The present study showed high incidence of gallstone disease. Advanced stage adenocarcinoma was the most prevalent. This resulted in a low rate of operations with curative intent, in 30% of the patients, and a mortality rate of 21%. The appreciation of symptoms and early investigation by imaging could facilitate treatment in early stages of GC, providing a better prognosis for patients.*

***Key words:** Gallblader neoplasm. Neoplasm staging. Surgery.*

REFERÊNCIAS

1. Gourgiotis S, kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. Am J Surg 2008; 196(2):252-64.
2. Meirelles-Costa AL, Bresciani CJ, Perez RO, Bresciani BH, Siqueira SA, Cecconello I. Are hitological aterations observed in the gallbladder precancerous lesions ? Clinics 2010; 65(2):143-50.
3. Wood R, Fraser LA, Brewster DH, Garden OJ. Epidemiology of gallbladder cancer and trends in cholecystectomy rates in Scotland, 1968-1998. Eur J Cancer 2003; 39(14):2080-6.
4. Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. Eur J Surg Oncol 2008; 34(3):306-12.
5. Ameircan Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Handbook. 7th ed. New York: Springer; 2010; p.255-62.
6. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for gallbladder cancer across the world. HPB 2008; 10(5):327-31.
7. Araújo JCR, Pinheiro NA, Torres OJM. Prevalência de carcinoma incidental de vesícula biliar no Hospital Universitário Presidente Dutra em São Luís. Maranhão. Rev Hospital Universitário/UFMA 2003; 1(1-2):66-9.
8. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. Int J Cancer 2006; 118(7):1591-602.
9. Eckel F, Brunner T, Jelic S. Biliary cancer: ESMO Clinical Pactice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5):v65-9.
10. Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. J Gastrointest Surg 2007; 11(5):671-81.
11. Steinert R, Nestler G, Sagynaliev E, Müller J, Lippert H, Reymond MA. Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer. J Surg Oncol 2006; 93(8):682-9.
12. Costa SRP, Horta SHC, Miotto MJC, Costas MC, Godinho CA, Henriques AC. Bissegmentectomia central inferior (S4B+S5) para o tratamento do carcinoma invasor da vesícula biliar: revisão de sete casos operados. Arq Gastroenterol 2008; 45(1):73-81.
13. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, Lillemoe KD, Pitt HA, Choti MA, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. Ann Surg 2007; 245(6):893-901.
14. Shukla PJ, Barreto G, Kakade A, Shrikhande SV. Revision surgery for incidental gallbladder cancer: factors influencing operability and further evidence for T1b tumours. HPB 2008; 10(1):43-7.
15. Lee SE, Jang JY, LIM CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. World J Gastroenterol 2011; 17(2):174-80.
16. Shimada K, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T, Hiraoka N. Extended right hemihepatectomy for gallbladder carcinoma involving the hepatic hilum. Br J Surg 2011; 98(1):117-23. doi:10.1002/bjs.7262.
17. Shrikhande SV, Barreto SG, Surgery for gallbladder cancer: The need to generate greater evidence. World J Gastrointest Surg 2009; 1(1): 26-9.

Recebido em 18/01/2010
Aceito para publicação em 23/03/2010
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:
Ishak G, Ribeiro FS, Costa DS, Bahia LAC, Dias EM, Assumpção PP. Câncer de vesicular biliar: experiência de 10 anos em um hospital de referência da Amazônia. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2011; 38(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Geraldo Ishak
E-mail: geishak@ig.com.br