

Colelitíase e câncer primário da vesícula biliar

PAULO CÉSAR ALVES CARNEIRO¹, DILON PINHEIRO DE OLIVEIRA²,
RAIMUNDO SALES FILHO³, MARCO ANTONIO MENEZES FERREIRA⁴

Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Resumo

Os autores fazem uma revisão bibliográfica e analisam a relação entre colelitíase e câncer primário da vesícula biliar, baseados na experiência em 50 casos do Departamento de Cirurgia (Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, no período de março/1978 a junho de 1992. A idade média dos pacientes foi de 60,5 anos, predominando nas mulheres (47 casos - 94%). Relatam uma estreita relação entre colelitíase e câncer da vesícula biliar. Ambas as afecções coexistiram em 34 casos (68%) dos pacientes, levando à aprovação da hipótese de que a colelitíase constitui o fator principal na etiopatogenia do câncer vesicular, portanto torna-se imperativo não procrastinar o tratamento cirúrgico da litíase da vesícula biliar.

Unitermos: colelitíase; vesícula biliar; neoplasia maligna

Introdução

O câncer primário da vesícula biliar foi inicialmente descrito por Maximilian de Stöckl, professor de Prática da Medicina em Viena, em 1777, baseado em três casos de necrópsia [1, 2].

O câncer da vesícula biliar é considerado uma doença de mulheres idosas, de progressão rápida, de difícil diagnóstico pré e intra-operatório, de tratamento cirúrgico quase sempre ineficaz e, geralmente, com um péssimo prognóstico, apesar dos recentes avanços tecnológicos e da Medicina [3].

Raramente o diagnóstico de tumor maligno primário da vesícula biliar é feito na fase pré-operatória, e frequentemente o diagnóstico elaborado é o de afecção das vias biliares.

A apresentação clínica dos pacientes portadores de neoplasia maligna da vesícula biliar tem geralmente ocorrido de duas maneiras, ou seja, no curso de uma colecistectomia eletiva ou durante a realização de uma laparotomia exploradora para diagnóstico de uma icterícia obstrutiva, considerando que o diagnóstico clínico pré-operatório é difícil e, quando este é efetuado corre-

tamente, na maioria das vezes denota doença avançada loco-regionalmente.

A ultra-sonografia e a tomografia computadorizada do abdome têm, nos últimos anos, corroborado para uma maior exatidão no diagnóstico por imagem na litíase e neoplasia da vesícula biliar [4-7].

Geralmente essa neoplasia maligna se associa a cálculos biliares, os quais têm importância como provável fator etiopatogênico [8-10].

O objetivo do presente trabalho é analisar a relação entre colelitíase e câncer primário da vesícula biliar, fundamentado na experiência do Departamento de Cirurgia (Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho) da Faculdade de Medicina da UFRJ, no período de março de 1978 a junho de 1992, e ainda trazer subsídios para um maior conhecimento dessa enfermidade em nosso meio.

Casuística e Método

Foram estudados 50 pacientes portadores de câncer da vesícula biliar. A idade variou de 34 a 88 anos, com idade média de 60,5 anos. A maioria dos pacien-

¹Prof. Adjunto - UFRJ e Cirurgião do Hospital Geral de Bonsucesso - MS, RJ. Livre-docente em Clínica Cirúrgica pela UNI-Rio e em Cirurgia Geral pela Universidade Gama Filho (UGF). Doutor e Mestre em Medicina-UFRJ. Especialista (CBC/PUC/CFM). Ex-residente do INCa. Médico pela UFC.TCBC. ²Pós-Graduando (nível de Doutorado) do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Geral da UFRJ. TCBC. ³Patologista do HUCFF-UFRJ. ⁴Doutor e Mestre em Medicina-UFRJ. Endereço do autor para correspondência: Rua Visconde de Inhaúma, 134 - Grupos 1114/1115 - Centro - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20091-000

tes possuía idade maior ou igual a 50 anos (40 casos - 80%). Quanto ao sexo, houve predominância do feminino (47 casos - 94%).

Foi realizado estudo radiológico do tórax na totalidade dos pacientes, nas incidências póstero-anterior (PA) e perfil. A ultra-sonografia abdominal, dentro do possível, foi o primeiro exame por imagem executado na avaliação diagnóstica, especialmente quando a suspeição clínica era de litíase biliar.

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

Quando ocorreu suspeição de tumor maligno da vesícula biliar e, para a avaliação da extensão da doença, foram solicitados, em alguns pacientes, outros exames complementares, tais como: radiografia simples de abdome, tomografia computadorizada (TC), seriografia esofagogastroduodenal, endoscopia retrógrada (CPER), colangiografia trans-hepática percutânea, enema opaco e laparoscopia.

Resultados

A afecção associada mais freqüentemente encontrada foi a colelitíase, em 34 casos (68%), seguida por parasitoses intestinais (12 casos - 24%), empiema da vesícula e diabetes mellitus, ambos ocorrendo em seis casos (12%), conforme apresentado na Tabela 1.

A tríade sintomatológica mais freqüente foi dor abdominal no hipocôndrio direito (42 casos - 84%), perda de peso (37 casos - 74%), icterícia (25 casos - 50%).

A ultra-sonografia do abdome foi realizada em 31 casos (62%), tendo diagnosticado colelitíase em 26 casos (83,9%) e fazendo suspeição de câncer da vesícula biliar em 19 casos (61%).

Houve um caso (2%) de vesícula em porcelana, constatada pela radiologia convencional (colangiografia trans-hepática percutânea).

O tipo histopatológico mais predominante foi o adenocarcinoma (47 casos - 94%).

Discussão

A associação de colelitíase com câncer da vesícula biliar foi descrita desde o século passado por Freriche, citado por Sevy e cols. [11], permanecendo válida até a presente data, todavia ainda não foi estabelecida qualquer relação causal definitiva.

Broden & Benstsson [12] e Chavaque e cols. [13] relataram que a proporção de câncer da vesícula biliar é muito maior em pacientes portadores de litíase do que na população geral, nos mesmos grupos etários.

Lowenfels e cols. [14] verificaram, em indivíduos idosos com cálculos, que o risco cumulativo para câncer da vesícula biliar estimado em 20 anos, variou de 0,13% para homens de cor preta a 1,5% em mulheres índias. Concluíram, ainda, que o risco de carcinoma da

vesícula biliar em indivíduos com cálculos, não submetidos a tratamento, é heterogêneo, dependendo da raça e sexo, bem como do período de exposição aos cálculos.

A colelitíase é o fator etiopatogênico mais relatado na literatura, embora a incidência de carcinoma da vesícula biliar (CVB) em portadores de litíase biliar seja somente de 0,6 a 5%. Na revisão de literatura realizada (Tabela 2), pode-se observar que a incidência de colelitíase em pacientes portadores de CVB variou de 13,7% (Gupta e cols.) [15] a 100% (Nair e cols.) [16], (Lumsden e cols.) [17], (Marijuan-Martin e cols.) [18], sendo que na maioria das séries tal ocorrência foi superior a 50%. Em nosso estudo no HUCFF-UFRJ, a incidência de colelitíase em pacientes com neoplasia da vesícula biliar foi de 68% (Tabelas 1 e 2).

Os fatores etiopatogênicos do câncer da vesícula biliar ainda não são conhecidos com exatidão, existindo evidências de história familiar positiva. Todavia, são relatadas algumas das hipóteses levantadas [3, 9, 10, 19-21]:

1. irritação mecânica simples;
2. transtornos metabólicos;
3. anormalidades na composição da bile (desequilíbrio na proporção de colesterol e ácidos biliares);
4. estase biliar;
5. infecção;
6. relação etiológica entre parasitismo do trato biliar e cálculos;
7. presença de agentes cancerígenos em alguns cálculos (derivados do ácido cólico, metilcolantreno).

É descrito que o carcinoma primário da vesícula biliar se desenvolve em vesículas biliares litíásicas em quatro estágios: hiperplasia epitelial, displasia, carcinoma *in situ*, carcinoma invasor [21]. Os cálculos provocariam câncer por irritação crônica da mucosa vesicular [19, 20] e/ou porque alteram a barreira mucosa protetora, permitindo a atuação de agentes cancerígenos [22, 23].

Tabela 1. Distribuição dos pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, de acordo com as afecções associadas. HUCFF-UFRJ (Mar/1978-Jun/1992).

Afecções associadas	Número de pacientes	Porcentagem
Colelitíase	34	68%
Parasitoses intestinais*	12	24%
Empiema da vesícula biliar	6	12%
Diabetes	6	12%
Hipertensão arterial	4	8%
Coledocolitíase	3	6%
Outras afecções	25**	50%

*Trichiuríase, ascaridíase e amebíase

**21 distintas afecções sem correlação entre câncer da vesícula biliar e colelitíase.

Tabela 2. Estudo comparativo da freqüência de colelitíase em pacientes portadores de câncer primário da vesícula biliar, segundo diversos autores.

Autores	Ano	Casos	Colelitíase	
			Nº	%
Cunha e cols. [33]	1978	54	25	46,2
Nigro e cols. [34]	1978	13	11	84,6
Sevy e cols. [11]	1979	21	12	57,1
Albores-Saavedra e cols. [8]	1980	200	159	79,5
Wanebo e cols. [35]	1982	100 (67)	52	77,6
Klamer & Max [36]	1983	20	14	70,0
Monteiro [31]	1985	100	72	72,0
Roberts & Daugherty [37]	1986	49	29	59,2
Cappelletti e cols. [38]	1987	22	9	40,9
Lacatena e cols. [39]	1987	12	7	58,3
Nair e cols. [16]	1987	1	1	100,0
Lumsden e cols. [17]	1988	1	1	100,0
Yamaguchi & Enjoji [40]	1988	103	62	60,2
Lynch e cols. [32]	1989	61 (43)	43	100,0
Nakamura e cols. [41]	1989	40	26	65,0
Ballesta-Vicente e cols. [42]	1991	120	69	57,5
Alvarez [43]	1992	23	20	87,0
Marijuán-Martin e cols. [18]	1992	41	41	100,0
Paraskevopoulos e cols. [44]	1992	21	18	85,7
Presente estudo	1993	50	34	68,0

É sabido que os cálculos, múltiplos ou isolados, tendem a depositar-se por gravidade no fundo da vesícula biliar, pois em mais de 60% das casuísticas consultadas de CVB eles são localizados no fundo vesicular, reforçando a hipótese de que a colelitíase é o fator principal na etiopatogenia do câncer da vesícula biliar [21].

Em 1955, Fortner [9] não obteve êxito na indução de câncer da vesícula biliar através de implantes de corpos estranhos na vesícula biliar, em animais de laboratório.

Albores-Saavedra e cols. [8] observaram na mucosa da vesícula biliar com cálculos distintos graus de hiperplasia epitelial, hiperplasia atípica e carcinoma *in situ*, semelhantes aos que são encontrados em locais próximos aos cânceres avançados deste órgão.

Apesar deste tema apresentar muitas controvérsias e limitações, parece existir relação direta de causa e efeito entre litíase e tumores malignos da vesícula biliar. Considerando os relatos supracitados, advoga-se a colecistectomia profilática, tão logo seja estabelecido o diagnóstico de colelitíase, em concordância com vários autores [1, 3, 24].

Muitos pesquisadores estiveram preocupados com a associação de câncer primário da vesícula biliar e outras afecções, tais como: colite ulcerativa [25], acantose nigra [26], síndrome de Peutz-Jeghers [27].

Patterson [28] reportou que a vesícula biliar em porcelana é indicativa de alto risco de câncer. Moertel [29] observou a associação de vesícula em porcelana e câncer vesicular em 25% dos seus pacientes. Na presente casuística, a associação de vesícula em porce-

lana e câncer vesicular foi encontrada em apenas um caso (2%).

Uma segunda neoplasia prévia ou simultânea ao carcinoma vesicular foi descrita em sete casos (16,3%) por Brandt-Rauf e cols. [30].

Quanto às afecções associadas em nossa casuística, logo após a colelitíase, ocorreram parasitoses intestinais (12 casos - 24%), empiema da vesícula biliar (seis casos - 12%), diabetes mellitus (seis casos - 12%) e hipertensão arterial (quatro casos - 9%), segundo dados constantes na Tabela 1.

O estudo do material proveniente de biópsias e peças cirúrgicas mostrou que o adenocarcinoma foi o tipo histológico mais freqüente (47 casos - 94%), similarmente aos achados de outros autores [31, 32].

Conclusão

Foi mostrada a existência de uma estreita relação entre colelitíase e câncer, levando à aprovação da hipótese de que a colelitíase constitui o fator principal na etiopatogenia do câncer da vesícula biliar. Ambas as afecções coexistiram em 68% da presente casuística, conseqüentemente torna-se imperativo não procrastinar o tratamento cirúrgico da litíase vesicular.

Summary

The authors make a bibliographic revision and analyse the relationship cholelithiasis and primary cancer of the gallbladder, based on the experience in 50 cases from the Surgery Department (General Surgery Servi-

ce of the Hospital Universitário Clementino Fraga Filho) of the Medical School of the Federal University of Rio de Janeiro, Brazil, in the period from March 1978 to June 1992. The average of the patients was 60.5 years, the female predominating (47 cases - 94%). They report a close relationship between cholelithiasis and cancer of the gallbladder. Both affections coexisted in 34 cases (68%) of the patients, leading to the approval of the hypothesis that cholelithiasis constitutes the main factor in the etiopathogeny of vesicular cancer; therefore, it becomes imperative to procrastinate the surgical treatment of lithiasis of the gallbladder.

Key words: cholelithiasis; gallbladder; cancer

Referências bibliográficas

1. ARMINSKI TC. Primary carcinoma of the gallbladder. A collective review with the addition of twenty-five cases from the Grace Hospital, Detroit, Michigan. *Cancer* 1949; 2: 379-98.
2. STRAUCH GO. Primary carcinoma of the gallbladder: presentation of seven cases from the Rhode Island Hospital and accumulative review of the last ten years of the American literature. *Surgery* 1960; 47: 368-83.
3. CARNEIRO PCA. Tumores malignos primários da vesícula biliar. Estudo de 40 casos. Rio de Janeiro, RJ, UNI-Rio, 1991: 234 (Tese Livre Docência - Clínica Cirúrgica - Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade do Rio de Janeiro).
4. ARAKI T, HIHARA, KARIKOMI M, KACHI K, UCHIYAMA G. Intraluminal papillary carcinoma of the gallbladder: prognostic value of computed tomography and sonography. *Gastrointest Radiol* 1988; 13: 261-5.
5. BARROS N, CASTRO CC, LAVOURA MG et al. Carcinoma da vesícula biliar. Estudo ultra-sonográfico de 27 casos. *Radiol Bras* 1989; 22: 231-4.
6. HAROLDS JA, DENNEHY DC. Preoperative diagnosis of gallbladder carcinoma by ultrasonography. *South Med J* 1981; 74: 1024-5.
7. LANE J, BUCK JL, ZEMAN RK. Primary carcinoma of the gallbladder: a pictorial essay. *Radiographics* 1989; 9: 209-28.
8. ALBORES-SAAVEDRA J, ALCANTARA-VASQUEZ A, CRUZ-ORTIZ H, HERRERA-GOETFERT R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical and carcinoma *in situ*. *Cancer* 1980; 45: 919-27.
9. FORTNER JG. Experimental induction of primary carcinoma of gallbladder. *Cancer* 1955; 8: 689-700.
10. PERPETUO M do CMO, VALDIVIESO M, HAEILBRUN LK, NELSON RS, CONNOR T, BODEY GP. Natural history of gallbladder cancer. Review of 36 years experience at M.D. Anderson Hospital and Tumour Institute. *Cancer* 1978; 42: 330-5.
11. SEVY M, PENAFIEL IC, SANDINAS OP, RAMOS TH, LA VEGA HP. Neoplasia primária maligna de la vesícula biliar. *Rev Cuba Med* 1979; 18: 295-303.
12. BRODEN G, BENGTTSSON L. Carcinoma of the gallbladder. Its relation to cholelithiasis and to the concept of prophylactic cholecystectomy. *Acta Chir Scand* 1980; (Suppl. 500): 15-8.
13. CHAVAQUE JAA, MARTIN JHS, MILAZZO A, DIEGOM, DELCAMPO R, ARRIETA FM, DOMINGUEZ A. Neoplasias primitivas de la vesícula biliar. A propósito de 18 nuevos casos. *Rev Clin Esp* 1981; 163: 391-6.
14. LOWENFELS AB, LINDRSTOM CG, CONWAY MJ, HADTINGS PR. Gallstones and the risk of gallbladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75: 77-80.
15. GUPTA S, UDUPAKN, GUPTA S. Primary carcinoma of gallbladder. A review of 328 cases. *J Surg Oncol* 1980; 14: 35-44.
16. NAIR HT, HIRVE SS, PIKALE HS, SHENOY SG. Anomalous presentation of a case of carcinoma of the gallbladder with gallstones (a case report). *J Postgrad Med* 1987; 33: 32-3.
17. LUMSDEN AB, MITCHELL WE, VOHMAN MD. Carcinosarcoma of the gallbladder: a case report and review of the literature. *Am Surg* 1988; 54: 492-4.
18. MARIJUAN-MARTIN JL, RIVERA-VALLEJO C, MATA-JUBERIAS A, JAMES-BAZIRE P, DIAZ-DOMINGUEZ J, CELDRAN-URIATE, A. Carcinoma primário de la vesícula biliar. Revisión de 41 casos. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 82: 169-71.
19. KOWALEWSKY K, TOODEF. Carcinoma of the gallbladder induced in hamsters by insertion on cholesterol pellets and feeding dimethylantrosamine. *Proc Soc Expl Biol* 1971; 136: 482-9.
20. FORTNER JG, BANDALL WA. Experimental carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1947; 125: 241-9.
21. PASTOR FA, DURAN I, MONTALBÁN S, GONZÁLEZ-COSTEA R, ORTUNO G. Colelitiasis y cancer: estudio mediante las precursoras en una población de baja incidencia de colelitiasis. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 81: 403-6.
22. EVANDER E, IHJE I. Evaluation of intended radical surgery in carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 1981; 68: 158-64.
23. BERK RN, ARBUSTER TG, SALTZSTEIN SL. Carcinoma of the procelain gallbladder. *Radiology* 1973; 106: 29-31.
24. ROSENBERG D, CARVALHALS, SARAIVA JAM, PUCCHI H. Considerações sobre 17 casos de carcinoma da vesícula biliar. *Rev Ass Med Bras* 1959: 47-55.
25. RITCHIE JK, ALLAN RN, MACARTNEY JJ. Biliary tract carcinoma associated with ulcerative colitis. *QJ Med* 1974; 43: 263-79.
26. JACOBS MI, RIGEL DS. Acanthosis nigricans and the sign of Lésér-Trélat associated with adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1981; 48: 325-8.
27. WADA K, TANAKA M, YAMAGUCHI K, WADA K. Carcinoma and polyps of the gallbladder associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 943-6.
28. PATTERSON H. Carcinoma of the gallbladder: a review of 158 cases. *Acta Radiol* 1974; 15: 225-36.
29. MOERTEL CG. The liver: In: HOLLAND JF, FREI E (Eds.). *Cancer Medicine*. 3rd ed., Philadelphia: Lea and Febiger 1973: 1541-7.
30. BRANDT-RAUF PW, PINCUS M, ADELSON S. Cancer of the gallbladder: a review of forty-three cases. *Hum Pathol* 1982; 13: 48-53.
31. MONTEIRO MC. Câncer da vesícula biliar. Análise de 100 casos operados. *Arq Bras Med* 1985; 59: 337-44.
32. LYNCH O, MUCIENTES F, RIQUELME R, TALBOT E, TORRES O, ZILIC M. Cancer de la vesícula biliar. *Rev Chil Cir* 1989; 41: 21-4.
33. CUNHA JEM, MACHADO MCC, BACCHELLA T, BOVE P, RAI AA. Carcinoma da vesícula biliar. Revisão e análise clínica de 54 doentes. *Rev Ass Med Brasil* 1978; 24: 53-6.
34. NIGRO AJT, PUGLIESI Jr. WJ, WECHI SL, AGUIAR A. Câncer da vesícula biliar. *An Paul Med Cir* 1978; 105: 63-70.
35. WANEBO HJ, CASTLE WN, FECHNER RE. Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion? *Ann Surg* 1982; 195: 624-31.
36. KLAMER TW, MAXMH. Carcinoma of the gallbladder. *Surg Ginecol Obstet* 1983; 156: 641-5.
37. ROBERTS JW, DAUGHERTY SF. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 743-9.
38. CAPPELLETTI F, MANES L, GOVERNATORI N, ROMEO S, SALVATI B, MICIELI G. Valutazioni cliniche e considerazioni terapeutiche nel cancro della colecisti. *Ann Ital Chir* 1987; 59: 57-63.
39. LACATENA M, COLUCCI G, SISTO G, ARGES AV. Il carcinoma primitivo della colecisti. Nostra esperienza. *Minerva Chir* 1987; 42: 701-5.
40. YAMAGUCHI K, ENJOJI M. Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer* 1988; 62: 1425-32.
41. NAKAMURA S, SUKAGUCHI S, SUZUKI S, MURO H. Aggressive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Surgery* 1989; 106: 467-73.
42. BALLESTA-VICENTE F, CASTELLANO G, COLINA F et al. Experiência de dieciseis años en cancer de vesícula biliar. Revisión de 120 casos. *Rev Esp Enf Digest* 1991; 79: 324-30.
43. ALVAREZ JCPV. Carcinoma primário da vesícula biliar. Niterói, RJ, UFF, 1992: 121. (Tese de Mestrado em Cirurgia Gastroenterológica - Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense).
44. PARASKEVOPOULOS JA, DENNISSON AR, ROSS B, JOHNSON AG. Primary carcinoma of the gallbladder: a 10-year experience. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 222-4.