

## CARCINOMA PRIMÁRIO DE VESÍCULA BILIAR.

ANTONIO ZILLOTTO JÚNIOR<sup>1</sup>, JOHANN EUGEN KUNZLE<sup>2</sup>, EMILIO CARLOS SGARBI<sup>3</sup>.

Serviço de Cirurgia — Ribeirão Preto, S.P.

### RESUMO

*Foram analisados 22 pacientes portadores de neoplasia maligna primária de vesícula biliar, sendo 16 mulheres e 6 homens, com idades entre 52 e 85 anos, média de 64,7 anos.*

*Todos foram operados, 11 (50%) submetidos a colecistectomia, simples ou associada a ressecção hepática, 4 (18,1%) à cirurgia paliativa e 7 (31,8%) apenas à biopsia. A associação entre câncer e litíase biliar foi encontrada em 40,9% dos pacientes.*

*Pela classificação de Nevin e col.<sup>1,3</sup> havia um paciente em estágio I, dois em estágio II, um em estágio III e 18 em estágio V.*

*A mortalidade operatória foi de 13,6%, a sobrevida média global de 3,4 meses e, nos submetidos a ressecção, de 4,3 meses, excluídos 2 pacientes vivos por ocasião do último seguimento, um com 7 meses (estádio I) e outro com 13 meses (estádio II).*

**UNITERMOS:** Neoplasia da vesícula biliar; tratamento cirúrgico; litíase

### INTRODUÇÃO

Dentre os tumores malignos do aparelho digestivo, aqueles da vesícula biliar, considerados outrora como excepcionais<sup>7</sup>, não são na realidade tão raros<sup>4</sup>, ocupando o 5.<sup>o</sup> lugar dentre os tumores gastrintestinais e compreendendo 1 a 4% de todas as neoplasias malignas<sup>4, 7</sup>.

Os sintomas deles decorrentes freqüentemente se sobrepõem aos de uma doença benigna e é comum o diagnóstico ser feito apenas à laparotomia<sup>9</sup>. Os exames complementares são em geral de pouco auxílio<sup>7, 10, 17</sup>.

O prognóstico dessa neoplasia é muito pobre<sup>10</sup> e os pacientes quase sempre são encontrados em estádios avançados da doença. Poucos sobrevivem além dos 5 anos e a maioria morre dentro de um ano<sup>7, 19</sup>. O prognóstico melhora quando existe possibilidade de ressecção ainda em estádios precoces. Nessas circunstâncias, a colecistectomia simples fornece bons resultados e as operações alargadas, englobando estruturas vizinhas comprometidas não têm melhorado a sobrevida; ao contrário, acarretam uma maior mortalidade operatória<sup>3, 6, 12</sup>.

Como terapia adjuvante, muito poucos dados existem sobre o real benefício da quimioterapia,

enquanto a radioterapia tem sido indicada, tanto isoladamente, como tratamento paliativo, como associada à cirurgia<sup>15, 18</sup>.

No presente trabalho, apresentamos nossa casuística de 22 pacientes, enfocando principalmente os aspectos de tratamento e sobrevida.

### CASUÍSTICA E RESULTADOS

Foram atendidos em nosso Serviço, entre 1961 e 1984, 22 pacientes portadores de neoplasia maligna de vesícula biliar. Eram 16 mulheres e 6 homens, 19 brancos e 3 pretos, com idades entre 52 e 85 anos, média de 64,7 anos.

O tempo de história variou de 15 dias a 17 meses. A dor foi o sintoma mais freqüente, sendo em 12 pacientes tipo cólica, localizada em quadrante superior direito do abdome e em 8 tipo contínua, localizada em epigástrico. Em um doente, a icterícia foi o único sinal clínico e em outro, não havia queixa relativa à afecção da via biliar, tendo sido operado por megacólon de etiologia chagásica, encontrando-se à laparotomia o tumor de vesícula biliar. A icterícia fazia parte do quadro clínico em 10 pacientes. Em anamnese dirigida, a perda de peso foi uma constante, variando de dois a 20kg. Ao exame físico,

<sup>1</sup> Chefe no Serviço de Cirurgia em Cirurgia Geral e Gastroenterologia. <sup>2</sup> Doutor em Medicina pela UNICAMP, Chefe de Serviço de Cirurgia. <sup>3</sup> Residente do Serviço de Cirurgia. Endereço para correspondência: <sup>1</sup> Rua Garibaldi 1271, Ribeirão Preto, S.P.

havia hepatomegalia em 4 doentes, vesícula biliar palpável em 3 e massa palpável em hipocôndrio direito em 5.

Dos exames complementares valorizados no pré-operatório, 11 colecistografias orais foram negativas, 10 colangiografias venosas mostraram vesícula excluída e uma foi sugestiva de cálculo biliar. Em nenhum caso houve diagnóstico radiológico de neoplasia. O exame ultrassonográfico foi realizado em um doente, mostrando somente litíase biliar. A colangiografia endoscópica retrógrada realizada em 3 pacientes ictericos, foi conclusiva para o diagnóstico em 2, mostrando em 1 deles ectasia da árvore biliar intra-hepática com lesão expansiva na transição do hêpato-colédoco; no outro, evidenciou estenose neoplásica do hêpato-colédoco com exclusão da vesícula biliar. No terceiro, houve demonstração apenas de colelitíase.

Todos os pacientes foram operados e o diagnóstico pré-operatório foi de neoplasia de vias biliares em 10, colecistite calculosa crônica em 6, colecistite aguda em 5 e megacôlon chagásico em um. Dois pacientes tinham concomitantemente úlcera duodenal. A litíase biliar estava presente em nove pacientes.

A conduta cirúrgica foi orientada pelo achado à laparotomia. Foi realizada colecistectomia em 11 pacientes, associando-se a ela outros procedimentos quando pertinentes como gastrectomia parcial com reconstituição do trânsito à Billroth II em um caso, por perfuração de duodeno junto a abscesso, hepatectomia parcial de lobo direito e ressecção intestinal em outro paciente, por invasão loco-regional e colectomia num terceiro doente por megacôlon. Biopsias de gânglios linfáticos e/ou de fígado foram associadas para documentação histopatológica. Nos 11 tumores ir-ressecáveis, além das biopsias realizamos colecistogastrotomia em um paciente e hepatogastrotomia em outro; dois outros necessitaram gastrojunoanastomose por obstrução tumoral do duodeno.

Foi constatada extensão do tumor além da vesícula em 18 oportunidades: em 11 casos para o fígado apenas e em 7 também para estruturas vizinhas, 5 deles com metástases múltiplas.

Histologicamente eram 19 adenocarcinomas, 2 adenoacantomas e um carcinoma "in situ". Um dos adenocarcinomas era polipóide, pediculado, e a vesícula apresentava áreas de carcinoma "in situ".

Pela classificação de Nevin e col.<sup>13</sup>, encontramos um único paciente no estágio I (invasão de mucosa), dois no estágio II (invasão de mucosa e muscular), um no estágio III (invasão de todas as camadas do órgão), nenhum que pudesse ser do-

documentado no estágio IV (invasão de todas as camadas com metástase em nódulo cístico) e 18 no estágio V (extensão de metástases para fígado ou sítios distantes).

A mortalidade operatória foi de 13,6%, correspondendo a 3 doentes, todos com icterícia e colestase: um no 3º dia de pós-operatório por desvio metabólico e falência de múltiplos órgãos, outro por choque hipovolêmico no primeiro dia e o terceiro por insuficiência cardíaca no terceiro dia de pós-operatório. Ocorreram complicações imediatas em 7 doentes: uma deiscência de sutura de parede abdominal e evisceração; reoperado no 8º dia; dois abscessos de parede, uma fístula duodenal, uma obstrução intestinal por aderências, reoperada no 8º dia e duas pneumonias.

A quimioterapia foi realizada em 11 pacientes. Em 3 empregamos oncotitepa, na dose total de 55mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, dividida por 5 dias e realizada a cada 90 dias. Em 8 usamos séries de poliquimioterapia com 5-fluoruracil (550mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal/dia) e methotrexate (5,5mg/m<sup>2</sup>/dia), durante 5 dias. Após 1 dia de intervalo, aplicamos enduxan numa só dose de 80mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal. Estas séries são realizadas a cada 30 a 40 dias e nos valem de parâmetros hematológicos para seu controle (leucócitos acima de 3.000/mm<sup>3</sup> e plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup>).

Dois pacientes de nossa casuística encontravam-se vivos por ocasião do último seguimento, um com 7 meses e outro com 13 meses. O primeiro era portador de carcinoma "in situ" e o segundo de adenocarcinoma polipóide pediculado com áreas de carcinoma "in situ" no restante do órgão. A sobrevida média dos demais 20 pacientes foi de 3,4 meses. Três faleceram no pós-operatório imediato, 9 até 3 meses, 2 até 6 meses e 6 até 1 ano. Todos os óbitos no pós-operatório tardio foram atribuídos ao câncer.

## DISCUSSÃO

O câncer de vesícula biliar é uma afecção que raramente aparece antes dos 40 anos de idade. A maioria dos pacientes encontra-se na faixa etária entre 50 e 70 anos<sup>1, 5, 19</sup>. É duas a quatro vezes mais freqüente em mulheres<sup>1, 6, 8, 17</sup>, mais comuns em brancos que em negros<sup>11, 19</sup>. Em nossa casuística, todos os pacientes tinham mais de 50 anos e encontramos a proporção de 5,3 mulheres para cada homem, proporção esta que acompanha a da litíase vesicular.

Dos tumores primários da vesícula biliar, o carcinoma é o mais comum e 90% são adenocarcinomas<sup>2, 11, 16</sup>. A transformação maligna dos

tumores benignos pode ocorrer mas é um fenômeno raro<sup>8</sup>, assim como o são os tumores metastáticos<sup>1, 19</sup>. De nossos pacientes, 18 tinham adenocarcinomas, 2 adenoacantomas, 1 carcinoma "in situ" e 1 adenocarcinoma associado a carcinoma "in situ".

O tempo de história desses pacientes é geralmente muito curto, a maioria entre 3 e 6 meses<sup>4, 8, 17</sup>. O menor tempo encontrado por nós foi de 15 dias e o maior de 17 meses. Contudo, as queixas de longa duração podem ser decorrentes não do câncer, mas da litíase que os acompanha numa elevada porcentagem de casos<sup>1, 8, 9, 17</sup>. A dor foi o sintoma mais freqüente, relatada por 54,5% dos doentes, localizada em epigástrio ou em quadrante superior direito do abdome. A hepatomegalia (4 pacientes) esteve sempre associada a metástases hepáticas e, além dela, em 3 doentes havia vesícula palpável, em um caso devido a colecistite aguda associada a abscesso sub-hepático e em 2 pelo crescimento tumoral. A perda de peso foi uma constante e a icterícia estava presente em 45,4% das vezes, sempre associada com doença avançada, à exceção de um doente no qual havia icterícia por colecolitíase e carcinoma "in situ".

A associação de câncer e cálculos de vesícula biliar tem sido correlacionada, sendo encontrada entre 0,3% a 5% das colecistectomias por litíase<sup>1, 4, 14, 17</sup>. Por outro lado, os casos de câncer associam-se à litíase em até mais de 90% das vezes<sup>8, 17</sup>. Essa correlação sugere a existência de agentes carcinógenos na bile<sup>4, 11, 17</sup>, ou a capacidade de formação de cálculos biliares pelo câncer<sup>1, 17</sup>, e tem levado autores a sugerirem a colecistectomia sistemática, procurando realizar sua profilaxia<sup>9, 10</sup>. Temos sempre indicado a colecistectomia na colelitíase, mesmo se não complicada, desde que as condições gerais do doente o permitam e nossa incidência de câncer em 885 colecistectomias por colecistite calculosa, aguda ou crônica, foi de 1,02%. Dentre os 22 pacientes com câncer, 40,9% tinham cálculos.

O diagnóstico de neoplasia de vesícula biliar é presuntivo e dificilmente se chega a firmá-lo no pré-operatório. Usualmente os sinais e sintomas são aqueles de uma colecistite calculosa. Se o tumor se assesta no fundo da vesícula, os sintomas podem estar ausentes ou aparecer muito tardiamente. Ao contrário, quando localizado no colo, promove precocemente a obstrução do cóstico ou da via biliar principal, dando origem a quadro de icterícia<sup>1</sup>. Os exames subsidiários em geral são de pouca ou nenhuma valia, principalmente na diferenciação com doença benigna<sup>2, 7, 17</sup>. Nos pacientes anictéricos em que rea-

lizamos a colecistografia oral e a colangiografia venosa, apenas um teve diagnóstico presuntivo de litíase vesicular e nenhum de câncer. A ultrasonografia e a tomografia computadorizada poderão ser de auxílio no diagnóstico, mormente naqueles pacientes ictericos. Nossa experiência com tais exames no câncer de vesícula se restringe a um caso, sem resultado positivo. A colangiografia endoscópica retrógrada foi realizada em 3 ocasiões, confirmando a obstrução biliar neoplásica em 2 doentes com icterícia obstrutiva por câncer avançado. No outro caso, confirmou a litíase sem detectar a neoplasia.

Por suas características evolutivas insidiosas, o câncer de vesícula biliar ao ser descoberto já apresenta, na grande maioria, invasão loco-regional, principalmente ao fígado, cóstico e via biliar extra-hepática, e comprometimento de linfonodos peri-pancreáticos e porta-hepáticos<sup>1, 10, 19</sup>. Essa fase de evolução é a que mais freqüentemente se encontra à laparotomia e o achado de estádios precoces é casual. Dentre nossos pacientes, apenas um estava em estágio I (4,54%) e dois em estágio II (9,09%). Todos os demais 19 pacientes já se encontravam em fases avançadas (86,33%).

Face a essa evolução, o procedimento cirúrgico restringe-se, muitas vezes, apenas à palição ou às biopsias para confirmação histopatológica. Quando a ressecção é possível, tem-se dado preferência à colecistectomia simples<sup>1, 6, 8, 10, 18, 19</sup>, pois com procedimentos mais radicais o prognóstico não é alterado significativamente, levando, ao contrário, a uma mais alta mortalidade operatória<sup>3, 4, 5, 6, 12</sup>. A sobrevida média após a cirurgia tem variado quando se consideram procedimentos paliativos ou com finalidade curativa<sup>6, 8, 19</sup>. A colecistectomia foi realizada em 50% de nossos doentes e neles a sobrevida média foi de 4,3 meses, excluídos 2 pacientes vivos com 7 a 13 meses respectivamente. Quando realizamos colecistectomia, hepatectomia parcial e ressecção intestinal, a sobrevida foi de 9 meses; naqueles não ressecados a média foi de 2,5 meses. Na presença de icterícia, a descompressão da via biliar deve ser considerada e um de nossos pacientes submetidos a anastomose bílio-digestiva sobreviveu por 7 meses, obtendo alívio da icterícia por 4 meses. Quando apenas o tratamento paliativo pode ser feito, a sobrevida é muito curta e nos tumores irresssecáveis devem-se colocar clips metálicos em toda extensão do tumor, objetivando marcar o campo para ulterior radioterapia, quando indicada.

A sobrevida de nossos pacientes esteve diretamente ligada ao estágio de desenvolvimento dos tumores, classificados segundo proposição de

Nevin e col.<sup>13</sup>. O único paciente em estágio I encontra-se vivo com 7 meses, assintomático e sem sinais de recidiva. No estágio II um doente sobreviveu por 3 meses e o outro está vivo com 13 meses. No estágio III (um doente), a sobrevida foi de 5 meses e nos 18 pacientes em estágio V, a média foi de 3,3 meses.

Temos sempre empregado a quimioterapia para o tratamento dos pacientes com neoplasia de vesícula biliar. Contudo, não a receberam o doente com carcinoma "in situ" e 10 outros que não sobreviveram sequer o tempo suficiente para a primeira série (sobrevida média de 1,19 meses). Dentre os 11 tratados, 2 estão vivos e os demais sobreviveram em média 5,6 meses.

Embora não tenhamos realizado tratamento radioterápico em nenhum paciente, ele pode contribuir para melhorar a sobrevida, não somente quando usado como adjuvante à cirurgia, mas também como única forma de terapêutica nos tumores irresssecáveis<sup>15, 18</sup>.

## SUMMARY

*An analysis of 22 patients with primary malignant neoplasm of the gallbladder, 16 women and 6 men, with a mean age of 64.7 years (range 52 to 85 years) was performed.*

*All patients underwent surgery, 11 (50%) of whom were submitted to cholecystectomy with or without liver resection; four (18.1%) to palliation; and seven (31.8%) to biopsy only. Cancer was associated with lithiasis in 40.9% of patients.*

*According to Nevin's et al. classification, there were one patient in Stage I, two in Stage II, one in Stage III, and 18 in Stage V.*

*Operative mortality was 13.6%. The overall mean survival time was 3.4 months, and in the patients submitted to resection it was 4.3 months. Two patients are still alive, one at 7 months (stage I), and the other surviving 13 months (stage II).*

**UNITERMS:** Gallbladder neoplasm, surgical treatment, lithiasis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ackerman, L. V. & Del Regato J. A. — Cancer of the Digestive Tract. In Ackerman, L. V. e Del Regato, J. A.: *Cancer, Diagnosis, Treatment, and Prognosis*. 4ª Ed., C. V. Mosby Co., St. Louis, 1970, pp 408-605.
2. Arnaud, J. P.; Graf, P.; Gramfort, J. L.; et al.: Primary Carcinoma of the Gallbladder: Review of 25 Cases. *Am. J. Surg.* 138: 403, 1979. Appud MacDonald, J. S. e col., 1982.
3. Beltz, W. R. & Condom, R. E. — Primary Carcinoma of the Gallbladder. *Ann. Surg.* 180: 180, 1974.
4. Conte, V. P.: Câncer da Vesícula Biliar. *J. Bras. Med.* 46: 52, 1984.
5. Evander, A.; Ihse, I.; Lunderquist, A.; et al.: Percutaneous Cytopathology of Carcinoma of the Pancreas and Bile Duct. *Ann. Surg.* 188: 90, 1978. Appud Evander, A. e Ihse, I., 1981.
6. Evander, A. & Ihse, I.: Evaluation of Intended Radical Surgery in Carcinoma of the Gallbladder. *Br. J. Surg.* 68: 158, 1981.
7. Falci, F.; Dannemann, A. & Ferreira, C. S.: Carcinoma de Vesícula Biliar. *J. Bras. Med.* 19: 45, 1970.
8. Koo, J.; Wong, J.; Cheng, F. C. Y. & Ong, G. B.: Carcinoma of the Gallbladder. *Br. J. Surg.* 68: 161, 1981.
9. Lund, J.: Surgical Indications in Cholelithiasis: Prophylactic Cholecystectomy Elucidated on the Basis of Long-Term Follow-up on 526 non-Operated Cases. *Ann. Surg.* 151: 153, 1960.
10. MacDonald, J. S.; Gunderson, L. L. & Adson, M. A.: Cancer of the Hepatobiliary System. In DeVita, V. T., Jr., Hellman, S. e Rosemberg, S. A.: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1982, pp 590-615.
11. Mallory, G. K.: Fígado e o Trato Biliar. In Robbins, S. L.: *Patologia com aplicação clínica*. 25ª Ed., Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1965, pp 746-799.
12. Mistilis, S. P.: Pericholangitis and Ulcerative Colitis. *Ann. Int. Med.* 63: 1, 1965. Appud Conte, V. P., 1984.
13. Nevin, J. E.; Moran, T. J.; Kay, S. & King, R.: Carcinoma of the Gallbladder. *Cancer* 37: 141, 1976.
14. Paulino Filho, A.: In Simpósio sobre as vias biliares. Organização de Figueiredo Mendes. Pg. 164-165. 1956. Appud Falci, F. e col., 1970.
15. Pilepich, M. V. & Lambert, P. M.: Radiotherapy of Carcinomas of the Extrahepatic Biliary System. *Radiology* 127: 767, 1978.
16. Strauch, G. O.: Primary Carcinoma of the Gallbladder. *Surgery* 47: 368, 1960.
17. Tanga, M. R. & Ewing, J. B.: Primary Malignant Tumors of the Gallbladder. Report of 43 Cases. *Surgery* 67: 418, 1970.
18. Treadwell, T. A. & Harden, W. J.: Primary Carcinoma of the Gallbladder. The Role of Adjunctive Therapy in Its Treatment. *Am. J. Surg.* 132: 703, 1976.
19. Wanebo, H. J.; Castle, W. N. & Fechner, R. E.: Is Carcinoma of the Gallbladder a Curable Lesion? *Ann. Surg.* 195: 624, 1982.