

Perfil de pacientes diagnosticados com câncer de vesícula biliar

Profile of patients diagnosed with gallbladder cancer

Jordian Jorge Pinheiro¹, Juan Lopes Vieira Dourado¹, Julia de Castro de Souza¹, Debora Zolet Boneta¹, Jacqueline de Freitas Nascimento¹, Rhuan Victor Pereira Morais¹, Gustavo Soares Correia¹, Carlos Alberto Menezes¹, Suely Cristina Pereira¹, Eduardo Kowalski Neto²

RESUMO

Objetivo: Descrever o perfil clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados com câncer de vesícula e identificar o estadiamento do tumor estabelecido no momento do diagnóstico, bem como o padrão histopatológico no momento da biópsia. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal e descritivo realizado em um serviço de referência em oncologia clínica, baseado em análise secundária de dados correspondentes aos prontuários de indivíduos com diagnóstico de câncer de vesícula biliar atendidos entre janeiro de 2007 e janeiro de 2017. **Resultados:** A distribuição por sexo foi de cinco mulheres (62,5%) e três homens (37,5%). A idade variou de 47 a 74 anos, com média de 61,1 anos e desvio padrão de $\pm 9,03$. Nenhum indivíduo era assintomático ao diagnóstico; seis (75%) apresentaram dor em hipocôndrio direito, dois (25%) perda de peso e dois outros (25%) massa palpável. Dos oito indivíduos, seis (75%) apresentavam estadiamento clínico (EC) IV ao diagnóstico. O perfil histopatológico apresentou 100% de adenocarcinoma, sendo uma amostra com áreas papilíferas, três moderadamente diferenciadas, três metastáticas e uma bem diferenciada. **Conclusão:** O perfil clínico-epidemiológico estabelecido foi maior prevalência de câncer de vesícula biliar em mulheres, com média de idade na sétima década. Predominou a cólica biliar como sintoma. O padrão de adenocarcinoma foi identificado em todos os indivíduos. Três quartos dos indivíduos apresentavam estágio avançado de doença.

Descritores: Neoplasias dos ductos biliares/diagnóstico; Neoplasias dos ductos biliares/cirurgia; Estadiamento de neoplasias.

ABSTRACT

Objective: to describe the clinical-epidemiological profile of patients diagnosed with gallbladder cancer, and to identify tumor staging established at the time of diagnosis, as well as the histopathological pattern at the biopsy. **Methods:** This is a cross-sectional and descriptive study, carried out in a reference service of clinical oncology, based on secondary analysis of data corresponding to the medical records of patients diagnosed with Gallbladder cancer seen between January-2007 and January-2017. **Results:** Gender distribution was of five women (62.5%), and three men (37.5%). Patients' ages ranged from 47-74 years, mean age of 61.1 years and standard deviation of ± 9.03 . No patient was asymptomatic at diagnosis, six (75%) had right hypochondrium pain, two (25%) showed weight loss, and two others (25%), palpable mass. Of the eight patients, six (75%) had EC IV staging at diagnosis. The histopathological profile showed 100% of adenocarcinoma, with one sample having papilliferous areas, three being moderately differentiated, three metastatic, and one well differentiated. **Conclusion:** The clinical-epidemiological profile established in this study had a higher prevalence of gallbladder cancer in women, with a mean age of the individual around the 7th decade. The most frequent symptom was biliary colic. The adenocarcinoma pattern was identified in all individuals. Three-quarters of them had advanced disease.

Keywords: Bile duct neoplasms/diagnosis; Bile duct neoplasms/surgery; Neoplasm staging.

¹ Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, BA, Brasil.

² Hospital Calixto Midlej Filho, Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, Ilhéus, BA Brasil.

Data de submissão: 25/12/2017. **Data de aceite:** 10/01/2018.

Fontes de auxílio à pesquisa: Nenhuma.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Autor correspondente: Eduardo Kowalski Neto – Campus Soane Nazaré de Andrade – Rodovia Jorge Amado, km 16 – Salobrinho – CEP 45662-900 – Ilhéus, BA, Brasil – Fone: (73) 98824-5805 – E-mail: kowalskineto@gmail.com

INTRODUÇÃO

Câncer da vesícula biliar (CVB) é uma doença maligna rara, mas representa 50% dos tumores do trato biliar. O prognóstico do CVB é reservado, devido à biologia agressiva do tumor, à apresentação tardia, à posição anatômica e ao estágio avançado ao diagnóstico.⁽¹⁾ Apesar dos avanços em imageologia, a maioria dos casos (70 a 80%) do CVB só é descoberta incidentalmente no exame histopatológico após colecistectomia realizada por doença biliar benigna presumida.⁽²⁾

Vários estudos evidenciam que, quando detectado e tratado em seus estágios iniciais, o CVB tem sobrevida de 5 anos superior a 90%. Entretanto, esse câncer tem sido frequentemente referido como uma doença letal e incurável, pois a maioria dos estudos inclui apenas carcinomas de estágio avançado, o que é parcialmente responsável pelo mau prognóstico da doença.⁽³⁾

A maior incidência de neoplasia maligna de vesícula biliar ocorre em mulheres acima dos 65 anos. Apresenta também grande variação étnica, sendo que populações de países como Chile, Bolívia e México, além de índios americanos, possuem elevada mortalidade por esta patologia. Idade, sexo feminino, anomalias do trato biliar congênito e predisposição genética representam fatores de risco importantes que são imutáveis. Além disso, desencadeantes ambientais desempenham papel crítico na obtenção do desenvolvimento de CVB, melhor exemplificado pela colelitíase e pela inflamação crônica do trato biliar, incluindo infecções parasitárias.⁽⁴⁾ As mutações mais comuns descritas são os oncogenes KRas e os supressores de tumores betacatenina (CTNNB1). Não foi descrito nenhum risco familiar hereditário.⁽⁵⁾

Mais de 90% dos casos são representados por um padrão histológico de adenocarcinoma, que podem ser caracterizados em papilar, tubular e mucinoso – em geral, é o papilar, que progride desde a displasia pré-neoplásica até um carcinoma *in situ* e, finalmente, ao câncer invasivo, após aproximadamente 15 anos de inflamação. Cerca de 5% são carcinomas de células escamosas, e alguns podem até ser carcinoides.⁽⁵⁾

Os pacientes com CVB são frequentemente assintomáticos ou descrevem sintomas vagos, como dor abdominal, náuseas ou vômitos, indigestão, fraqueza, anorexia, perda de apetite e perda de peso, podendo apresentar icterícia. Outros sintomas inespecíficos de malignidade avançada, como perda de peso e mal-estar geral, também podem estar presentes. O exame físico pode demonstrar icterícia e dor no quadrante superior direito; hepatomegalia, massa palpável abdominal, ascite e obstrução intestinal são apresentações que indicam estágio metastático avançado.⁽¹⁾

Como estudos iniciais de imagem, a ultrassonografia e a tomografia computadorizada são geralmente ordenadas, e a ultrassonografia endoscópica é útil no diagnóstico diferencial, para detectar corretamente a neoplasia histológica. A ressonância magnética dinâmica e a colangiopancreatografia podem ajudar a avaliar a extensão da doença de forma mais precisa e identificar adequadamente os candidatos não ressecáveis cirurgicamente. Os marcadores de tumores, como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e o antígeno de carboidrato 19-9 (CA 19-9), são frequentemente elevados, mas considerados não diagnósticos por falta de especificidade, sendo úteis para monitorar a resposta à terapia.

O tratamento dos portadores de CVB depende basicamente do estadiamento, variando de colecistectomia videolaparoscópica a ressecções hepáticas alargadas associadas à terapia complementar, como quimioterapia e radioterapia. A quimioterapia neoadjuvante muitas vezes não é uma opção pelo fato de a doença estar em estágio avançado no momento do diagnóstico, não sendo considerada um padrão de cuidados em casos ressecáveis. A cirurgia ideal para o CVB depende da extensão da doença, e os princípios gerais que orientam a extensão da ressecção são baseados na Classificação de Tumores Malignos (TNM) da doença, considerando também a localização do tumor e seu padrão de crescimento.⁽⁶⁾ A cirurgia é o único tratamento curativo para pacientes com estágio II ou menos e sem contraindicações. A quimioterapia pós-operatória deve ser oferecida dentro de 8 a 12 semanas, e requer laboratório de base e imagem para reclassificação da doença antes da iniciação da terapia.

O objetivo do estudo é descrever o perfil clínico-epidemiológico em indivíduos diagnosticados com CVB e identificar o estadiamento do tumor estabelecido no momento do diagnóstico, além do padrão histopatológico no momento da biópsia.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal e descritivo, baseado em análise secundária de dados correspondentes aos prontuários de indivíduos com diagnóstico de CVB atendidos entre janeiro de 2007 e janeiro de 2017 em um serviço de referência em oncologia clínica da Unidade de Quimioterapia do Hospital Calixto Midlej Filho da Santa Casa de Misericórdia de Itabuna, no Estado da Bahia.

Utilizando-se um formulário, foram coletados dados referentes a: idade ao diagnóstico, sexo, manifestações clínicas ao diagnóstico, exames complementares (biópsia) e ocorrência de óbito. Foram excluídos os prontuários de indivíduos menores de 18 anos e aqueles cujos dados estavam incompletos e/ou ilegíveis.

Na análise descritiva dos dados, as variáveis contínuas, com distribuição normal, foram expressas na forma de média e desvio padrão.

RESULTADOS

A distribuição por sexo foi de cinco mulheres (62,5%) e três homens (37,5%). A idade variou de 47 a 74 anos, com média de 61,1 anos e desvio padrão de $\pm 9,03$. A idade das mulheres variou de 51 a 68, com média de 61,2 anos e desvio padrão de $\pm 7,16$. A idade dos homens variou de 47 a 74 anos, com média de 61 anos e desvio padrão de $\pm 13,5$ (Tabela 1).

Em relação aos sintomas no momento do diagnóstico, nenhum era assintomático, seis (75%) apresentaram dor em hipocôndrio direito, dois (25%) apresentaram perda de peso e dois (25%) apresentaram massa palpável. Também foram relatados sinais e sintomas de náuseas, vômitos, anorexia e icterícia (Tabela 2).

Seis (75%) pacientes foram diagnosticados com estadiamento clínico (EC) de CVB avançado (ECIV). O perfil histopatológico apresentou 100% de adenocarcinoma, sendo uma amostra com áreas papilíferas, três moderadamente diferenciadas (ECIV), três metastáticas (ECIV) e um bem diferenciado. Apenas em dois (25%) foi realizado o teste do marcador tumoral CA 19-9, sendo ambos positivos para o mesmo.

Em relação ao tratamento, todos receberam tratamento quimioterápico, e três (37,5%) foram submetidos à ressecção cirúrgica, conforme cada situação. Nenhum fez tratamento radioterápico. Até o final do seguimento deste estudo, um (12,5%) paciente evoluiu a óbito com sobrevida obtida de 1 ano após o diagnóstico. Os indivíduos que seguiam em tratamento ultrapassaram a sobrevida em até 3 anos.

Tabela 1. Distribuição dos indivíduos diagnosticados com câncer de vesícula biliar (CVB) em um serviço de referência em oncologia clínica

Sexo	Pacientes com CVB (n)	Idade média
Masculino	3	61,0
Feminino	5	61,2

Tabela 2. Sintomas no momento do diagnóstico de indivíduos com câncer de vesícula biliar em serviço de referência em oncologia clínica

Sintomas ao diagnóstico	%
Assintomático	0
Dor em hipocôndrio direito	75
Perda de peso	25
Massa palpável	25

DISCUSSÃO

A prevalência do CVB no Brasil ainda não é conhecida com precisão, e poucos são os dados publicados sobre os resultados entre os portadores dessa patologia no nosso país. Sua incidência não é bem conhecida pelo fato de a doença ser incluída na categoria de neoplasias malignas da árvore biliar, não aparecendo como CVB.⁽¹⁾ A incidência de carcinoma da árvore biliar varia em diferentes áreas do mundo. Elevada incidência tem sido observada em Israel (7,5 para 100 mil habitantes para homens e 13,8 para mulheres), Polônia (4,8 para homens e 23,1 para mulheres para 100 mil habitantes) e em índios norte-americanos (5,1 para homens e 8,7 para mulheres), enquanto baixa incidência tem sido observada na Índia, Nigéria e Cingapura. Nos Estados Unidos, a incidência de CVB é de 1,1 para homens e 2,2 para mulheres por 100 mil.^(1,7,8,9,10)

Considerando a população adulta da macrorregião de saúde do sul da Bahia, que abrange Ilhéus, Itabuna, Valença e Jequié, no ano de 2007, 1.035.323 indivíduos apresentavam risco para desenvolver CVB; considerando o número de novos casos de CVB diagnosticados na região (8 casos nos últimos 10 anos), foi possível estimar a taxa de incidência acumulada do CVB nesta população atendida pelo Centro de Alta Complexidade em Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Itabuna de 0,077 caso por 100 mil habitantes-ano.

O perfil clínico-epidemiológico estabelecido neste estudo, voltado para identificação do perfil de indivíduos diagnosticados com CVB em um serviço de referência em oncologia clínica do sul do Estado da Bahia foi de maior prevalência da doença em mulheres, como tem sido demonstrado na literatura, com relação em torno de 2:1 a 3:1.⁽¹⁾ A idade média para diagnóstico da doença foi estabelecida em torno da sétima década de vida.

Assim como tem sido apresentado em outros estudos, a maioria foi diagnosticada em momento tardio e avançado da doença;^(1,7-9) neste estudo, 75% dos indivíduos já se encontravam em estágio IV de doença. Esse cenário tem relação com a sintomatologia escassa, tardia e inespecífica da doença, muitas vezes revelada ao acaso, por meios de métodos diagnósticos de imagem. A sintomatologia de maior ocorrência foi a cólica biliar, relatada como dor em hipocôndrio direito em 75%, ainda que inespecífica, podendo ser tratada como um alerta para pesquisar patologias de cunho hepatobiliar, fazendo crer que sua valorização pode levar ao diagnóstico precoce do CVB e a um melhor resultado terapêutico. Outros sintomas, como perda de peso, náuseas, vômitos, icterícia ou sinal de massa palpável no abdome, são raramente relatados e muitas vezes apresentados tardiamente. Os exames de marcadores tumorais ainda têm sido pouco utilizados na região sul

da Bahia, mas têm se demonstrado ainda indiferentes ao prognóstico e ao tratamento, quando realizado.

Corroborando a prerrogativa literária, que assume o adenocarcinoma como a principal forma de apresentação do CVB,^(5,9) o presente estudo observou prevalência de 100% de adenocarcinoma nos casos de CVB estudados nos últimos 10 anos no sul do Estado da Bahia. Devido o diagnóstico ocorrer em estágios avançados da doença, o tratamento escolhido na maioria dos casos tem sido conservador/paliativo, valendo-se da quimioterapia e empregando-se a terapia intervencionista somente em 37,5% dos casos de forma paliativa, com sobrevida estimada abaixo dos 4 anos.

CONCLUSÃO

O perfil clínico-epidemiológico estabelecido neste estudo foi maior prevalência de câncer da vesícula biliar em mulheres, com média de idade dos indivíduos em torno da sétima década de vida. A sintomatologia de maior ocorrência foi a cólica biliar. O padrão de adenocarcinoma foi identificado em todos os indivíduos. Três quartos deles se apresentavam em estágio avançado de doença (estágio IV).

A divulgação de dados epidemiológicos sobre câncer da vesícula biliar no Brasil se faz necessária para melhor entendimento dessa patologia, uma vez que sua prevalência, em nosso meio, não é conhecida com precisão. Neste serviço, a taxa de incidência acumulada de câncer da vesícula biliar em 10 anos na população adulta da região se apresentou inferior às de países com baixa incidência desta doença, levando a questionar se a região apresenta incidência diminuída desse tipo de tumor ou se esses dados refletem um subdiagnóstico.

Mais estudos sobre o comportamento do câncer da vesícula biliar em outras regiões do país devem ser desenvolvidos, com finalidade de se conhecer a incidência e a prevalência desse tumor na população brasileira, identificar o perfil desses indivíduos, e possibilitar a prevenção, o rastreamento e a instituição de uma terapêutica eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Recio-Boiles A, Babiker H. Cancer, Gallbladder. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2017. [Updated 2017 Jul 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442002/>
2. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer*. 2006; 118(7):1591-602.
3. Roa I, de Aretxabala X, Roa J, Araya JC, Villaseca M, Guzmán P, Burgos L. [Is gallbladder cancer a disease with bad prognosis?]. *Rev Med Chil*. 2002;130(11):1295-302. Spanish.
4. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:99-109. doi: 10.2147/CLEP.S37357. eCollection 2014.
5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins patologia básica. 8 ed. Madrid: Elsevier; 2007.
6. Pilgrim C, Usatoff V, Evans PM. A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(9):903-7.
7. Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg*. 2008;196(2):252-64.
8. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for gallbladder cancer across the world. *HPB (Oxford)*. 2008;10(5):327-31.
9. Ishak G, Ribeiro FS, Costa DS da, Bahia LA, Dias EM, Assumpção PP de. Câncer de vesícula biliar: experiência de 10 anos em um hospital de referência da Amazônia. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(2):100-4.
10. Torres OJ, Barbosa Junior JB, Dietz UA. Câncer de vesícula biliar. *RBM Rev Bras Med* [Internet]. 2000 [citado 2017 nov 25]; 57(6):602-14. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=315