

NEOPLASIAS DA VESÍCULA BILIAR



14

Rinaldo Gonçalves

Hugo Pinto Marques

Carlos Eduardo Rodrigues Santos

Vinícius Galvão

Brian Silvestre

Manuela Conde

1. EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

O câncer de vesícula (CV) é um tumor raro, não figurando entre os dez tumores mais incidentes no Brasil, de acordo com o registro de tumores do Instituto Nacional do Câncer (Inca). Sua distribuição varia ao redor do mundo, estimando-se que seja responsável por 1,7% das mortes por câncer no mundo, com 220.000 novos casos diagnosticados anualmente. As maiores incidências de câncer de vesícula são observadas no Chile (27 por 100.000 habitantes) e no norte da Índia (21,5/100.000). América Latina e Ásia são consideradas regiões com incidência geral aumentada, enquanto Europa, EUA, Canadá, Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia representam áreas de incidência diminuída. Os EUA apresentam incidência de aproximadamente dois casos por 100.000 habitantes por ano, com 3,3/100.000 para nativos e 0,4/100.000 para não nativos. De acordo com o site da *International Agency for Research on Cancer* (WHO), a incidência no Brasil seria de 0,7 casos por 100.000. Afeta três a seis vezes mais as mulheres que os homens. Sua incidência aumenta com a idade, com mais de dois terços dos casos ocorrendo em pessoas com mais de 65 anos¹⁻⁷.

Uma série de fatores relacionados a exposições ambientais e comportamentais tem sido associada a um risco aumentado de câncer de vesícula.

A litíase vesicular é um dos fatores de risco mais associados, com 70% a 90% dos casos de câncer de vesícula incidindo em pacientes com história de colelitíase⁷⁻¹⁰. A maioria dos pacientes com litíase, no entanto, nunca desenvolverá câncer (somente 0,5% a 3% deles). O mecanismo exato para essa associação ainda não é claro, estando a irritação crônica do epitélio vesicular provavelmente envolvida. Cálculos maiores que 3,0cm são associados a um risco aumentado em 9,2 a 10 vezes em comparação a cálculos menores que 1,0cm¹¹⁻¹⁷.

A inflamação crônica da vesícula pode levar à deposição de cálcio em sua parede, desenvolvendo a chamada “vesícula em porcelana”. Esse achado tem sido frequentemente associado ao desenvolvimento de câncer. Uma revisão de 340 pacientes com calcificações na vesícula identificou câncer em 21% dos casos,

sobretudo naqueles com calcificações pontilhadas, e menos frequentemente nos com calcificações transmurais¹⁸⁻²³.

Aproximadamente 5% dos adultos têm pólipos na vesícula biliar, constituídos, em sua maior parte, por colesterol (60%), e podem também representar adenomiose (25%) ou pólipos inflamatórios. Somente 4% desses pólipos são adenomas, em média. Nestes, não há uma sequência adenoma-carcinoma estabelecida, nem se observou reminiscência de adenoma na proximidade de lesões malignas ou evidência de mutações no gene K-ras que pudessem sinalizar carcinogênese. Pólipos maiores que 1,0cm (alguns dados sugerem risco aumentado mesmo nos > 0,6cm), solitários, com base sésil, em pacientes maiores que 50 anos ou apresentando crescimento em exames sucessivos são indicativos de risco aumentado, sendo indicada a colecistectomia. Pólipos sem essas características podem ser acompanhados regularmente por ultrassonografia (USG) e submetidos à colecistectomia em caso de aumento do seu tamanho^{11,24-28}.

Pacientes com alterações congênitas da junção pancreatobiliar (JPB), em geral, manifestam refluxo do suco pancreático para a via biliar e para a vesícula, levando a potenciais alterações inflamatórias e, posteriormente, malignas da mucosa biliar. Essa alteração é mais observada em pacientes asiáticos, sobretudo os de origem japonesa, sendo menos frequentes em pacientes ocidentais. Aproximadamente 10% dos pacientes com câncer de vesícula podem apresentar esse tipo de alteração, sendo a variedade papilar o tipo histológico mais frequente. Colecistectomia profilática, sobretudo com litíase presente, deve ser considerada²⁹⁻³¹.

Pacientes com colangite esclerosante primária (CEP) apresentam inflamação crônica das vias biliares com maior predisposição a desenvolver tumores das vias biliares, incluindo vesícula biliar, por conta da sequência metaplasia-displasia-carcinoma. Em até 2% dos pacientes com colangite esclerosante primária há relatos de desenvolvimento de câncer de vesícula biliar. Pacientes com CEP e massas em vesícula biliar maiores que 0,8cm devem ser submetidos à colecistectomia³²⁻³⁵.

A obesidade tem sido relacionada de forma consistente ao desenvolvimento de câncer de vesícula. Indivíduos com sobrepeso têm risco aumentado em 20%, enquanto obesos têm risco aumentado em 60% quando comparados a pessoas com índice de massa corporal (IMC) normal. Para cada aumento em 5kg/m² no IMC, observa-se um aumento no risco relativo de desenvolvimento desse tipo de tumor de 1,59 em mulheres (95% IC – 1,66-2,13) e 1,09 em homens (95% IC – 1,09-1,68). O aumento da circunferência abdominal e do quadril também está relacionado ao aumento desse risco³⁶⁻³⁹.

A associação do diabetes com aumento de risco não é clara, uma vez que o diabetes pode levar a um aumento no desenvolvimento de cálculos biliares que, por si só, pode ser responsável pelo aumento do risco. Contudo, uma metanálise encontrou risco aumentado tanto em homens quanto em mulheres com diabetes tipo 2, independentemente do IMC e da presença de cálculos^{6,40}.

Risco aumentado tem sido relatado em caso de doença de Crohn (1,83) e anemia perniciosa (1,28); já na síndrome de Sjögren há diminuição do risco (0,39). O mecanismo relacionado permanece desconhecido^{6,39}.

Uma metanálise observou que tabaco estava implicado no aumento de risco de câncer de vias biliares, mas não de CV. Não foi observado maior risco relacionado ao consumo de álcool nesse estudo⁶.

O consumo de bebidas adocicadas – mais de duas vezes por dia, mais de 200ml por vez – foi relacionado a um risco cerca de 2,24 vezes maior de desenvolvimento desse tipo de câncer quando comparado à ausência de consumo.

Infecções crônicas por *Salmonella typhi* e *paratyphi* e por *Helicobacter spp* estão ligadas a um risco aumentado de até 12 vezes para o desenvolvimento de câncer de vesícula^{18,19,21,23,41}.

Aflatoxinas produzidas por *Aspergillus flavus* e *parasiticus* encontradas em cereais, oleaginosas, especiarias, leite e carnes inadequadamente estocados têm sido relacionadas principalmente ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC). Porém, também há mais risco do desenvolvimento de câncer de vesícula, presumivelmente causado pela exposição do epitélio vesicular aos metabólitos carcinogênicos excretados pelo fígado por meio da bile⁴².

Ocratoxinas produzidas por espécies de *Penicillium* e *Aspergillus* são micotoxinas encontradas em especiarias, café, cacau e pimentas secas da Bolívia, Chile e Peru, sendo igualmente relacionadas ao aumento do risco.

A exposição a metais pesados como níquel, cádmio, arsênico, metildopa e isoniazida tem sido implicada no desenvolvimento de CV.

2. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

A maioria dos pacientes com câncer de vesícula não apresenta sintomas, ou somente sintomas leves em suas fases iniciais. De fato, mais de 50% dos casos de câncer de vesícula são descobertos graças ao resultado histopatológico em peça de colecistectomia realizada por litíase biliar. Sintomas como anorexia, perda ponderal, massa abdominal e icterícia habitualmente denotam doença avançada⁴³⁻⁴⁵.

A ultrassonografia é o método inicial de escolha para avaliação dos tumores de vesícula por sua ampla disponibilidade e baixo custo. Apesar de apresentar alta sensibilidade para tumores localmente avançados, sua avaliação de diagnóstico de lesões iniciais e estadiamento é limitada. Por isso, cada vez mais, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são utilizadas para caracterização adicional das lesões potencialmente malignas, infiltração da gordura perivesical, implantes peritoneais e pesquisa de metástase^{25,26,46}.

Os achados de imagem variam de massa que ocupa ou substitui o lúmen do órgão a espessamento parietal focal ou difuso ou lesão polipoide intraluminal. Em 40% a 65% dos estudos iniciais, os carcinomas aparecem como massa que ocupa

o lúmen e que pode, eventualmente, infiltrar-se no parênquima hepático adjacente, achado altamente sugestivo de malignidade. Na ultrassonografia, caracteriza-se por lesão heterogênea, predominantemente hipoeoica, podendo ter áreas necróticas de permeio, bem como focos de sombra acústica posterior, pela presença de cálculos, vesícula em porcelana ou calcificações tumorais^{47,48}.

Na TC, usualmente são hipodensos nas fases pré-contraste e podem apresentar hiperrealce após administração do meio de contraste venoso. Na RM, geralmente são hipo a isointenso na sequência ponderada em T1 e de moderado sinal na sequência T2. Em casos de fibrose, o contraste tende a ficar retido nas fases mais tardias.

Em 20% a 30% dos casos, o carcinoma da vesícula biliar pode se manifestar como espessamento parietal focal ou difuso e fazendo diagnóstico diferencial com outras doenças benignas, como colecistite aguda ou crônica, adenomiomatose, hepatite aguda e congestão. Nesses casos, a ultrassonografia pode ser limitada para diferenciação, sendo necessário lançar mão da tomografia computadorizada e, principalmente, da ressonância magnética, na qual o espessamento simétrico difuso da parede sugere processo não neoplásico, ao passo que o espessamento assimétrico, irregular ou extenso com realce pelo meio de contraste e restrição à difusão aumenta a suspeição para carcinoma da vesícula biliar (figuras 1 e 2).

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA
ÍTEGRA ACESSANDO A OC
ACADEMIA:
[HTTP://OCACADEMIA.COM](http://ocacademia.com)**

