Adriana Lúcia Agnelli Meirelles Costa

**Estudo das alterações histológicas da vesícula
biliar de doentes submetidos à colecistectomia
videolaparoscópica por colecistolitíase**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo

Orientador: Prof. Dr. Cláudio José Caldas Bresciani

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Adriana Lúcia Agnelli Meirelles

Estudo das alterações histológicas da vesícula biliar de doentes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica por colecistolitíase / Adriana Lúcia Agnelli Meirelles Costa. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Cláudio José Caldas Bresciani.

Descritores: 1.Neoplasias da vesícula biliar 2.Colecistectomia laparoscópica
3.Metaplasia 4.Adenomioma 5.Alterações histológicas da vesícula biliar

USP/FM/SBD-160/09

*Aos meus pais, Lílíana e Morvan, os grandes
professores da minha vida. Meu amor e minha
gratidão.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Dr. Cláudio José Caldas Bresciani, que ao longo destes anos passei a admirar não apenas como cirurgião e professor, mas também como pessoa humana, pela oportunidade concedida e por todos os momentos dedicados ao desenvolvimento deste trabalho.

Ao professor Dr. Alexandre Iwao Sakano, pela amizade, pelo apoio e pelo esforço para a concretização desta etapa.

Ao professor Dr. José Humberto Tavares Guerra Fregnani, grande amigo, cirurgião competente e habilidoso, pelo estímulo recebido e pela análise estatística desta dissertação.

Ao professor Dr. Rodrigo Oliva Perez por sua contribuição com importante material para realização desta dissertação.

Ao professor Dr. Tércio de Campos, estimado amigo, pelas sugestões valiosas e incentivo constante.

Ao professor Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, pelo apoio, pelas frequentes palavras de estímulo durante a realização deste estudo, e pelas inovações no Programa de pós-graduação desta Disciplina, que muito contribuíram para o desenvolvimento dos trabalhos.

Ao professor Dr. Marcel Cerqueira César Machado e ao professor Dr. Dan Linetsky Waitsberg pelo compromisso em formar pesquisadores neste programa de pós-graduação.

Ao professor Dr. José Jukemura, pelas orientações recebidas e pela esmerada dedicação ao programa de pós-graduação desta Disciplina.

À professora Dra. Yara de Menezes pela atenção e por sua contribuição com as fotos de morfologia microscópica desta dissertação.

À professora Dra. Sheila Aparecida Coelho Siqueira, pelas orientações recebidas, pela atenção e contribuições na revisão de conceitos de Anatomia Patológica deste estudo.

Ao professor Dr. Ivan Cecconello, pela dedicada coordenação da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HCFMUSP, mantendo-a como ícone nacional.

A todos os professores da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e aos colegas do curso de pós-graduação, pela amistosa acolhida.

Às secretárias da Pós-graduação do Departamento de Gastroenterologia – Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Myrtes Freire de Lima e Vilma de Jesus Libério, pelo auxílio nas várias fases do curso de pós-graduação e à bibliotecária Marta Regina Rodrigues pela contribuição nas pesquisas bibliográficas.

Aos funcionários do Arquivo Médico do HCFMUSP, pela atenção e apoio.

Ao meu precioso irmão, Dr. Morvan Meirelles Costa Júnior, por seu apoio, seu exemplo, e principalmente por sua coragem e fé, que se constituíram em grande estímulo para mim.

“Quem perde os seus bens, perde muito; quem perde um amigo, perde mais; mas quem perde a coragem, perde tudo.”

Miguel de Cervantes

(1547 - 1616)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Agradecimentos

Normalização adotada

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de abreviaturas e símbolos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	2
2. OBJETIVOS	18
3. MÉTODOS	20
4. RESULTADOS	29
5. DISCUSSÃO	56
6. CONCLUSÕES	75
7. ANEXOS	78
8. REFERÊNCIAS	83

Apêndice

Lista de figuras

Figura 1.	Foto de espécime vesicular preparado para estudo anátomo-patológico de microscopia óptica com representação completa da vesícula biliar	13
Figura 2.	Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com colecistite xantogranulomatosa	23
Figura 3.	Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com área de adenomiomatose	23
Figura 4.	Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com colesterolose	24
Figura 5.	Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com metaplasia pilórica	25
Figura 6.	Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com metaplasia intestinal	25
Figura 7.	Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com adenocarcinoma, apresentando área de displasia	26
Figura 8.	Desenho esquemático demonstrando a área de fígado a ser dissecada na colecistectomia extendida (linfonodos a serem ressecados: N1 = linfonodos do ducto cístico, da veia porta, do ligamento hepatoduodenal e do hilo hepático, N2 = linfonodos ao redor da cabeça do pâncreas, do duodeno e do tronco celíaco)	78

Lista de tabelas

Tabela 1.	Frequência das alterações histológicas estudadas	30
Tabela 2.	Características dos doentes com câncer da vesícula biliar	32
Tabela 3.	Análise das alterações histológicas em relação ao gênero	34
Tabela 4.	Análise das alterações histológicas em relação a faixas de idade	37
Tabela 5.	Médias de idade de ocorrência das alterações histológicas estudadas	40
Tabela 6.	Análise das alterações histológicas em relação à presença ou não de sintomatologia	42
Tabela 7.	Análise das alterações histológicas em relação ao tempo de sintomatologia (sintomas até um ano ou há mais de um ano antes da intervenção cirúrgica)	45
Tabela 8.	Análise das alterações histológicas em relação ao tamanho dos cálculos	48
Tabela 9.	Análise das alterações histológicas em relação ao número de cálculos	51
Tabela 10.	Análise das alterações histológicas em relação à metaplasia pilórica e metaplasia intestinal	54

Lista de gráficos

Gráfico 1.	Frequência das alterações histológicas estudadas	31
Gráfico 2.	Alterações histológicas em relação ao gênero	35
Gráfico 3.	Alterações histológicas em relação a faixas de idade	38
Gráfico 4.	Alterações histológicas em relação à presença ou não de sintomatologia	43
Gráfico 5.	Alterações histológicas em relação ao tempo de sintomatologia (sintomas até um ano ou há mais de um ano antes da intervenção cirúrgica)	46
Gráfico 6.	Alterações histológicas em relação ao tamanho dos cálculos	49
Gráfico 7.	Alterações histológicas em relação ao número de cálculos	52

Lista de abreviaturas e símbolos

apud	citado por
CIO	Colangiografia intra-operatória
cm	centímetros
Dr.	Doutor
Dra.	Doutora
et al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
g	grama
http	hypertext transfer protocol (dados de internet)
ml	mililitros
mm	milímetros
Nº	número
p	página
TNM	Sistema de estadiamento para câncer (Anexo B e C)
%	por cento
=	igual a
>	maior que

Resumo

Costa ALAM. Estudo das alterações histológicas da vesícula biliar de doentes submetidos a colecistectomia videolaparoscópica por colecistolitíase [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 88p.

INTRODUÇÃO: O câncer da vesícula biliar é a lesão maligna mais comum da árvore biliar e pouco se sabe sobre a sua carcinogênese. O possível caráter pré-neoplásico das alterações histológicas da vesícula biliar vem sendo estudado recentemente. O objetivo deste estudo foi identificar e quantificar as alterações histológicas da vesícula biliar no nosso meio e correlacioná-las com dados clínicos, e correlacionar as alterações metaplásicas, em separado, com as demais alterações encontradas.

MÉTODOS: Neste estudo retrospectivo realizado entre novembro de 1999 a dezembro de 2006, foram avaliados 1.689 prontuários de doentes submetidos a colecistectomia laparoscópica por colecistolitíase. Os doentes foram divididos em relação à idade em doentes com até 60 anos e com mais de 60 anos. Em relação ao tempo de sintomas antes da cirurgia foram agrupados em doentes sem sintomas, doentes com sintomas até 1 ano, e doentes com sintomas por mais de 1 ano antes da cirurgia. Em relação ao tamanho e número dos cálculos foram agrupados em doentes com cálculos de até 10 mm, e aqueles com cálculos maiores que 10 mm, e em doentes com cálculos únicos ou múltiplos.

RESULTADOS: Eram mulheres 1.238 doentes (73,3%) e 451 eram homens (26,7%). Apresentaram idade de até 60 anos 1.192 doentes (70,6%) e 497 (29,4%) apresentaram mais de 60 anos. Apresentaram cálculos menores que 10 mm 1.319 doentes (78,1%) e 370 doentes (21,9%) apresentaram

cálculos maiores que 10 mm. Foi observado inflamação aguda em 174 doentes (10,3%), gangrena em 23 (1,4%), abscesso em 8 (0,4%), colesterose em 305 (18,1%), adenomiomatose em 40 (2,4%), colecistite xantogranulomatosa em 29 (1,7%), fibrose em 12 (0,7%), escleroatrofia em 20 (1,2%), pólipos hiperplásicos em 3 (0,2%), pólipo de colesterol em 17 (1,0%), metaplasia pilórica em 72 (4,3%), metaplasia intestinal em 18 (1,1%), displasia em 4 (0,2%), câncer em 2 (0,1%). Não foram observados pólipos adenomatosos.

CONCLUSÕES: O sexo masculino apresenta maior frequência de complicações inflamatórias que o feminino. Não há relação entre o tempo de sintomas e uma maior ocorrência das alterações histológicas estudadas, excetuando-se a colecistite xantogranulomatosa. Nos doentes idosos há maior ocorrência de adenomiomatose, gangrena e abscesso. Há aumento progressivo de idade para a ocorrência de metaplasia pilórica, metaplasia intestinal, displasia e câncer. O tamanho dos cálculos não guarda relação com a ocorrência das alterações estudadas, exceto para colecistite aguda que se associou com cálculos pequenos e múltiplos. Há associação entre a ocorrência de metaplasia pilórica e adenomiomatose, metaplasia pilórica e displasia, metaplasia pilórica e câncer. Há também associação entre a ocorrência de metaplasia intestinal e metaplasia pilórica, metaplasia intestinal e adenomiomatose, metaplasia intestinal e displasia, metaplasia intestinal e câncer.

Descritores: 1-neoplasias da vesícula biliar 2-colecistectomia laparoscópica 3-metaplasia 4-adenomioma 5-alterações histológicas da vesícula biliar

Summary

Costa ALAM. Study of the histological gallbladder alterations in patients submitted to laparoscopic cholecystectomy for cholecystolithiasis [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 88p.

INTRODUCTION: Gallbladder cancer is the most common malignant lesion of the biliary tree; yet, little is known about its carcinogenesis. The possible preneoplastic character of histological gallbladder alterations has been studied in recent medical literature. The purpose of this study was to identify and quantify histological gallbladder alterations in our population, to correlate them with clinical data, and to correlate the metaplastic alterations, separately, with the other histological alterations found.

METHODS: In this retrospective study conducted between November, 1999 and December, 2006, the medical records of 1.689 patients who were submitted to laparoscopic cholecystectomy by cholecystolithiasis were analyzed. The patients were classified according to age: 60 years or younger, and older than 60. In relation to the duration of symptoms before the surgery, they were grouped according to: patients without symptoms, patients with symptoms for 1 year or less, and patients with symptoms for over 1 year before the surgery. In relation to the size and number of the gallstones, they were grouped according to: patients with gallstones of 10 mm or less, and those with gallstones over 10 mm, and those with single or multiple gallstones.

RESULTS: There were 1,238 (73.3%) female and 451 (26.7%) male patients. In relation to age, 1,192 patients were 60 or younger (70.6%) and 497 (29.4%) were older than 60. There were 1.319 (78.1%) patients with

gallstones smaller than 10 mm and 370 patients (21.9%) with gallstones larger than 10mm. Acute cholecystitis was observed in 174 patients (10.3%), gangrene in 23 (1.4%), abscess in 8 (0.4%), cholesterolosis in 305 (18.1%), adenomyomatosis in 40 (2.4%), xanthogranulomatous cholecystitis in 29 (1.7%), fibrosis in 12 (0.7%), sclero-atrophic gallbladder in 20 (1.2%), hyperplasic polyp in 3 (0.2%), cholesterol polyp in 17 (1.0%), pyloric metaplasia in 72 (4.3%), intestinal metaplasia in 18 (1.1%), dysplasia in 4 (0.2%), and cancer in 2 (0.1%). No adenomatous polyp was found.

CONCLUSIONS: Male patients have more inflammatory complications than females. With the exception of xanthogranulomatous cholecystitis, there is no correlation between symptom duration and an increased occurrence of the histological alterations studied. In the elderly patients, the occurrence of adenomyomatosis, gangrene and abscess is more frequent. The size of gallstones has no relationship with the occurrence of the histological alterations studied, except for acute cholecystitis, which is associated with small and multiple gallstones. There is an association between pyloric metaplasia and the following: adenomyomatosis, dysplasia, and cancer. There is also an association between intestinal metaplasia and the following: pyloric metaplasia, adenomyomatosis, dysplasia, and cancer.

Descriptors: 1-gallbladder neoplasms 2-cholecystectomy, laparoscopic 3-metaplasia 4-adenomyoma 5- histological gallbladder alterations

1. INTRODUÇÃO

Em 1987, Mouret e Dubois introduziram no meio científico a colecistectomia videolaparoscópica, que rapidamente se difundiu, tornando-se hoje o padrão-ouro de tratamento da colecistolitíase, por apresentar um menor trauma cirúrgico, retorno mais precoce às atividades, assim como menor índice de complicações em relação à via aberta no que se refere à parede abdominal e em relação a alterações da dinâmica respiratória, além de melhor resultado estético e custos praticamente equivalentes (Dubois et al., 1991; Alves et al., 1997; De Pouvrouville et al., 1997; Tewari, 2006).

Devido à alta prevalência de litíase vesicular na população em geral, a colecistectomia é, na atualidade, a cirurgia do aparelho digestivo mais realizada no mundo, ocorrendo 750.000 novas intervenções a cada ano nos EUA (Patiño e Quintero, 1998; Lazcano-Ponce et al., 2001; Flum et al., 2003; Shih et al., 2007). No Brasil, estima-se que 15% dos indivíduos com mais de 20 anos apresentem colecistolitíase (Coelho et al., 1991).

A introdução de uma cirurgia menos agressiva, permitiu tratamento mais precoce da colecistolitíase e em maior número de pessoas, havendo possibilidade maior de diagnóstico do câncer incidental da vesícula biliar, assim como o diagnóstico em estádios mais precoces.

O câncer da vesícula biliar é a lesão maligna mais comum da árvore biliar, sendo também o quinto tumor maligno mais frequente do aparelho digestivo (Bartlett, 2000; Tazuma e Kajiyama, 2001; Lam et al., 2005; Shih et al., 2007). Foi descrito primeiramente por Maxmilian De Stoll, em duas autópsias em 1777 (Nevin¹, 1976 apud Lazcano-Ponce et al., 2001; Gourgiotis et al., 2008).

A associação entre colecistolitíase e câncer da vesícula biliar é bem conhecida, ocorrendo em mais de 80% dos casos de câncer (Ziliotto Jr et al., 1985; Donohue et al., 1998; Lazcano-Ponce et al., 2001; Lam et al., 2005; Kapoor, 2006a; Rodríguez-Fernández et al., 2006). E, a ocorrência de câncer da vesícula biliar em pacientes com colecistolitíase situa-se em torno de 0,3 a 3% (Bartlett, 2000).

É doença conhecida por sua evolução frequentemente rápida e com alta taxa de mortalidade. O fator prognóstico principal é o estágio patológico da doença² (Donohue et al., 1998; Bartlett, 2000; Lazcano-Ponce et al., 2001).

Acredita-se que a fina parede da vesícula e a presença de uma camada muscular única facilitem a invasão tumoral e a extensão direta do tumor da parede vesicular para o leito hepático adjacente. Tal peculiaridade

¹ Nevin JE. Carcinoma of the gallbladder. *Cancer*. 1976; 37:141-8.

² Diversos sistemas de estadiamento foram descritos para o câncer da vesícula biliar, sendo os mais utilizados o da AJCC (American Joint Committee on Cancer) e o da UICC (União Internacional Contra o Câncer) (ver *Anexo B e C*, p.79-81).

anatômica contribui para a ocorrência de doença local e regionalmente avançada, frequentemente presente no momento do diagnóstico, além de favorecer a disseminação linfática, observada em cerca de 50% dos doentes no momento do diagnóstico (Bartlett et al., 1996, Sheth et al., 2000; Lazcano-Ponce et al., 2001, Rodríguez-Fernández et al., 2006).

Em sua fase inicial o câncer da vesícula biliar não produz sintomas característicos, e muitas vezes o seu diagnóstico se faz incidentalmente por estudo anátomo-patológico do espécime ressecado durante colecistectomia ou ainda em estágio avançado da doença (Gourgiotis et al., 2008). É raro o doente apresentar sintomatologia pelo tumor e exibir sobrevida longa após o tratamento cirúrgico (Kayhara e Nagakawa, 2007). Menos de 10% dos doentes apresentam tumores ressecáveis no momento do diagnóstico (Sheth et al., 2000; Tazuma e Kajiyama, 2001).

Muito embora tenhamos hoje a nosso alcance sofisticados exames de imagem, a avaliação do câncer da vesícula biliar no período pré-operatório frequentemente é difícil pela presença de um grande número de cálculos que atrapalham a observação adequada da mucosa vesicular, bem como nos casos de tumores planos, e nos casos onde há espessamento difuso da parede vesicular (Aoki et al., 2002; Akyürek et al., 2004; Rodríguez-Fernández et al., 2006). Ocorre, dessa forma, que menos de 30% dos doentes são diagnosticados no período pré-operatório (Donohue et al., 1998; Sheth et al., 2000). Em 15 a 30% dos doentes com câncer não há evidência de sua presença mesmo durante a intervenção cirúrgica, sendo feito o

diagnóstico no período pós-operatório, quando do estudo da vesícula biliar ressecada (Akyürek et al., 2004).

O prognóstico é ruim: a média de sobrevida é de 6 meses e a taxa de sobrevida global após 5 anos é de menos de 5% (Sheth et al., 2000; Tazuma e Kajiyama, 2001; Lazcano-Ponce et al., 2001; Gourgiotis et al., 2008).

Tsukada et al. (1996) relataram uma taxa de sobrevida de 5 anos para doentes no estágio I da classificação TNM de 91%, doentes no estágio II de 85%, doentes no estágio III de 40% e doentes no estágio IV de 19%³. A causa de morte por câncer vesicular continua sendo secundária a progressão loco - regional da doença (invasão do fígado e estruturas portais adjacentes, icterícia, falência hepática, carcinomatose peritoneal, inanição e infecção).

Portanto, o pequeno grupo de doentes com sobrevida prolongada é constituído por aqueles cujos tumores são iniciais, dos quais a maioria é diagnosticada incidentalmente após colecistectomia por colecistolitíase (Akyürek et al., 2004; Misra et al., 2006).

A ocorrência de câncer incidental da vesícula biliar varia de 0,3 a 2% de todas as colecistectomias realizadas por condições benignas (Ziliotto Jr et al., 1985; Jukemura et al., 1997; Tazuma e Kajiyama, 2001; Weinstein et al., 2002; Lam et al., 2005; Sun et al., 2005; Misra et al., 2006; Rodríguez-

³ Ver classificação TNM em *Anexo B*, p.79.

Fernández et al., 2006). Nos doentes acima de 70 anos a incidência de câncer em vesículas biliares removidas é ainda maior, com uma taxa que varia de 6,2 a 12,1% (Andrews et al.⁴, 1969 apud Greager e Chao, 1996).

Um grande levantamento realizado na Alemanha, onde foram analisadas 117.840 vesículas ressecadas por vídeolaparoscopia revelou incidência de 0,35% de câncer incidental da vesícula biliar (Paolucci et al., 1999).

O câncer vesicular é doença mais frequente em mulheres (duas a seis vezes mais que em homens) e sua incidência aumenta com a idade, sendo máxima na sétima década de vida. A sua incidência apresenta também, além de diferenças quanto à idade e sexo, diferenças quanto a distribuição geográfica (Jukemura et al., 1997; Bartlett, 2000; Kumar et al., 2006; Rodríguez-Fernández et al., 2006; Kayhara e Nagakawa, 2007; Gourgiotis et al., 2008).

É doença prevalente em países do Oriente: Índia, algumas áreas do Japão e Coreia, leste Europeu e Israel (Sheth et al., 2000; Kapoor, 2006a; Shukla, 2006; Kayhara e Nagakawa, 2007). A grande variação geográfica observada na sua incidência se correlaciona com a incidência de colecistolitíase na população estudada, exceto no Japão onde mais

⁴ Andrews EC, Bennet DE, Arhelger RB. Carcinoma of the gallbladder: report of 45 cases. *South Med J.* 1969; 62:573-8.

comumente se observa câncer em vesículas biliares sem cálculos (Shukla, 2006; Kapoor, 2006a).

Populações de risco muito elevado são encontradas em países andinos (principalmente na Bolívia e no Chile), também na Índia e na população hispânica e indígena dos EUA, onde as taxas de incidência para mulheres oscilam entre 10 a 15 casos por 100.000 habitantes, enquanto para homens oscilam entre 3,5 a 7,0 casos por 100.000 habitantes (Sheth et al., 2000; Andia et al., 2006). No Chile, apontado como o local no mundo de maior incidência de câncer vesicular, a doença é observada em 3 a 4% das vesículas ressecadas por colecistolitíase (Andia et al., 2006). Além da alta incidência de colecistolitíase, são populações de maior miscigenação com índios, apoiando o conceito de que a suscetibilidade aumentada depende também de fatores genéticos (Lazcano-Ponce et al., 2001; Andia et al., 2006; Kumar et al., 2006; Rodríguez-Fernández et al., 2006).

As populações com baixo risco para câncer encontram-se em países desenvolvidos, como no norte da Europa, e na população branca não-hispânica dos EUA, onde as taxas de incidência são 1,3 casos por 100.000 habitantes para as mulheres e 0,8 casos por 100.000 habitantes para os homens (Andia et al., 2006).

Em nosso meio, Jukemura et al. (1997) observaram uma incidência de câncer incidental da vesícula biliar de 1,68% em 475 espécimes vesiculares ressecados por colecistolitíase. Observaram também que a

incidência progride conforme aumenta a idade, chegando a aproximadamente 6% nos doentes com mais de 60 anos.

Outros fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de vesícula são a presença de malformação da junção pancreato-biliar, colangite esclerosante primária, obesidade, hormônios sexuais (estrogênio), infecção bacteriana crônica da vesícula biliar (particularmente por *Salmonella typhi*) e a presença de vesícula em porcelana (Sheth et al., 2000; Tazuma e Kajiyama, 2001; Rodríguez-Fernández et al., 2006). Acredita-se ainda que fatores dietéticos como baixa ingesta de fibras e consumo de carne vermelha possam estar associados, mas esta associação ainda não foi estabelecida (Kumar et al., 2006).

A etiologia e a patogenia do câncer da vesícula biliar são pouco conhecidas quando comparadas a outros tumores malignos do aparelho digestivo. A principal dificuldade em se estudar as lesões precursoras desta doença é a impossibilidade de acompanhamento já que o diagnóstico é estabelecido após a colecistectomia. Dessa forma, a evidência da relação destas lesões com o câncer é muitas vezes obtida de forma indireta.

São conhecidos dois principais modelos através dos quais a transformação maligna se produziria: a sequência metaplasia-displasia-carcinoma e a sequência adenoma-carcinoma. No primeiro modelo o câncer se desenvolve a partir do aparecimento de metaplasia. Na segunda via é

proposta uma transformação maligna a partir de uma neoplasia benigna, como os pólipos adenomatosos.

Um possível caráter pré-neoplásico das alterações histológicas observadas na vesícula biliar vem sendo estudado na literatura recente.

A adenomiomatose – ou doença diverticular da vesícula biliar – é uma condição degenerativa da vesícula biliar caracterizada pela hiperplasia da mucosa da parede vesicular, e hipertrofia da camada muscular, com invaginação da mucosa na camada muscular hipertrófica. As anormalidades podem ser difusas, segmentares ou mesmo localizadas, formando nódulos (adenomioma). Pouco se sabe sobre a sua etiologia, sendo aventada como hipótese para o aparecimento destas invaginações a ocorrência de contração muscular anormal e consequente aumento da pressão intraluminal (Aldridge et al., 1991; Sermon et al., 2003).

A adenomiomatose está incluída no grupo das colecistoses, juntamente com a colesterolose, que representam alterações não-inflamatórias da vesícula biliar. É geralmente um achado incidental do exame histológico, e sua associação com litíase vesicular é elevada. A maioria dos doentes permanece assintomática, mas dor em cólica no quadrante superior direito pode ocorrer, embora seja clinicamente indistinguível do quadro de litíase vesicular sintomática se estiver associada à presença de cálculos. A adenomiomatose é observada em doentes de meia-idade e há aumento da incidência com o aumento da idade, variando

de 0,6 a 33,3% (Sermon et al., 2003; Neiva e Fernandes, 2004). A maior ocorrência de adenomiomatose em doentes com presença de malformação da junção pancreato-biliar também foi verificada (Tazuma e Kajiyama, 2001).

Embora tenha sido apontada primeiramente como uma alteração histológica benigna, relatos de casos de câncer associados a áreas de adenomiomatose – especialmente no fundo da vesícula – foram descritos, e é sugerido que a adenomiomatose seja realmente uma lesão pré-neoplásica (Aldridge et al., 1991; Sheth et al., 2000; Tazuma e Kajiyama, 2001).

O mais estudado, entretanto, é a ocorrência de pólipos adenomatosos. A sequência adenoma-carcinoma na vesícula biliar foi sugerida por Kozuka et al. (1982) que revisaram o exame histológico de 1.605 vesículas biliares ressecadas, e constataram onze vesículas com pólipos adenomatosos benignos, sete com pólipos adenomatosos com sinais de transformação maligna e 79 vesículas com carcinoma invasivo, observando componente adenomatoso em 15 casos de carcinoma invasivo e em todos os casos de carcinoma *in situ*.

Em estudo chileno com 21.412 doentes colecistectomizados foi realizado o diagnóstico de câncer da vesícula biliar em 884 casos e de pólipo em 219 casos, dos quais apenas 15% eram pólipos adenomatosos (32 casos), sendo a maioria do tipo tubular. Foram encontrados oito casos de câncer associado a pólipo adenomatoso, o que representa ocorrência de transformação maligna em 25% dos pólipos adenomatosos observados, mas

corresponde, no entanto, a menos de 1% do total de câncer da amostra (Roa et al., 2004).

Outro estudo, ao analisar 51 casos de câncer da vesícula biliar em estágio inicial, observou neoplasia originada de pólipos adenomatosos em sete casos (13,7%), o restante ocorreu sem relação com pólipos adenomatosos (Kijima e Watanabe, 1989).

A ocorrência de pólipos na vesícula biliar, porém, é pouco frequente, sendo estimado o seu encontro em aproximadamente 1% das colecistectomias por colecistolitíase (Roa et al., 2004). De todos os tipos de pólipos, apenas os adenomatosos são associados à ocorrência de câncer. A transformação maligna de um pólipo adenomatoso é um evento incomum e sua evolução, como em outros órgãos, mantém relação com o tamanho do pólipo. Portanto, a sequência adenoma-carcinoma – embora exista na vesícula – parece ter uma importância menor que a demonstrada em outros tumores do tubo digestivo como o câncer colorretal (Tazuma e Kajiyama, 2001; Roa et al., 2004; Roa et al., 2006a).

A colesterolose – que também é uma alteração não-inflamatória – caracteriza-se por hiperemia da mucosa com elevações superficiais amareladas pelo acúmulo de lipídios, o que contribui para a formação de pólipos de colesterol. Está associada à litíase vesicular em 10-15% das vezes e ocorre em 5 a 35% das vesículas biliares examinadas durante necrópsias. Não há diferenças em sua distribuição quanto ao sexo, e a sua

ocorrência é maior em doentes acima de 40 anos. Não existem registros de transformação maligna (Neiva e Fernandes, 2004).

A colecistite xantogranulomatosa é um processo inflamatório incomum e destrutivo da vesícula biliar. Supostamente a lesão inicia-se com um processo inflamatório seguido de uma reação de granulomatose caracterizada por proliferação fibrosa e infiltração de macrófagos na parede vesicular. Esta alteração histológica é muito relacionada à presença de cálculos e ocorre em aproximadamente 2% dos espécimes analisados após colecistectomia, afetando igualmente homens e mulheres (Spinelli et al., 2006; Kwon e Sakaida, 2007).

A inflamação pode se estender a estruturas adjacentes e pode ser confundida com câncer (Lee et al., 2003; Kapoor, 2006b). Um estudo prospectivo indiano de 60 pacientes que apresentavam vesícula biliar de parede espessada à ultrassonografia e tomografia computadorizada do abdome, revelou após a colecistectomia que apenas dois doentes tinham câncer. Dos 60 doentes, 28 apresentaram colecistite xantogranulomatosa (Srikanth et al., 2004).

É interessante notar que a associação de câncer da vesícula biliar com colecistite xantogranulomatosa já foi relatada, tendo sido observada em 9 a 12% das vesículas com esta alteração inflamatória. Kwon e Sakaida (2007) estudaram 2.012 vesículas ressecadas e representadas completamente (Figura 1), e observaram colecistite xantogranulomatosa em

60 vesículas, sendo que seis destes casos (10%) mostraram associação entre colecistite xantogranulomatosa e câncer.

Figura 1. Foto de espécime vesicular preparado para estudo anátomo-patológico de microscopia óptica com representação completa da vesícula biliar

A associação de câncer da vesícula biliar com colecistite aguda também já foi verificada. Lam et al. (2005) observaram em um levantamento na população de Hong Kong, onde estudaram 2.700 doentes submetidos a colecistectomia laparoscópica por colecistite aguda, a ocorrência de 63 casos de câncer (2,3%). Observaram que os doentes com colecistite aguda e câncer eram em média 11,4 anos mais velhos que os com colecistite aguda sem câncer, achado também observado por Chao et al. (1998). Ponderam que a condição inflamatória geralmente ofusca o câncer, tornando o diagnóstico pré-operatório mais difícil, porém o desenvolvimento da complicação (colecistite aguda) pode ter levado a um diagnóstico mais precoce de câncer e por isso a uma possibilidade maior de sobrevida longa.

O câncer de vesícula biliar é associado também à metaplasia pilórica e à metaplasia intestinal, mais especialmente à metaplasia intestinal. As alterações metaplásicas são observadas dentro da área tumoral e mais frequentemente na área que circunda o tumor. A displasia costuma também ser observada na área que circunda o tumor, donde se deduz que poderia ser um estágio de progressão da metaplasia para o câncer (Kijima e Watanabe, 1989; Roa et al., 2006a).

Ao analisarem mil espécimes vesiculares, Yamagiwa e Tomiyama (1986) observaram metaplasia pilórica em 45% das vesículas biliares sem cálculos, e metaplasia intestinal em apenas 4%. Na presença de colelitíase observaram aumento da frequência destas alterações: metaplasia pilórica em 77,2% dos casos e metaplasia intestinal em 30,6%.

A análise revelou que, apesar de a metaplasia pilórica ter sido observada em maior número de vesículas biliares, apenas a metaplasia intestinal mostrou semelhança de distribuição – em relação à localização – com a displasia e o câncer, fato que os levou a considerar que a metaplasia intestinal esteja realmente envolvida na carcinogênese da vesícula biliar, seguindo o modelo metaplasia-displasia-câncer.

Roa et al. (2006a), observaram nas vesículas com câncer infiltrativo, a presença de metaplasia, displasia e carcinoma *in situ* em 66%, 81,3% e 69% respectivamente. Constataram que a lesão mais comumente associada à displasia foi a metaplasia intestinal. Ponderam, entretanto, que a displasia não associada ao câncer de vesícula biliar é uma lesão infrequente, e ocorre em menos de 1% das colecistectomias.

A presença de displasia e carcinoma *in situ* próximos a áreas de câncer invasivo também foi demonstrada por Black⁵ (1984) citado por Bartlett et al. (2000).

Como já exposto, a associação entre colecistolitíase e câncer da vesícula biliar é bem estabelecida. E devido à grande incidência de colecistolitíase em nosso meio, o câncer da vesícula biliar é uma realidade com a qual se pode deparar a qualquer momento.

⁵ Black WC. The morphogenesis of gallbladder carcinoma. In: Fenoglio CM, Wolff M, editors. *Progress in surgical pathology*. New York: Masson; 1984, p. 207-33.

Tendo em vista as evidências da associação das alterações histológicas observadas na vesícula biliar com colecistolitíase e o câncer vesicular, um maior entendimento dos eventos que culminam com este desfecho possa talvez ser obtido com o estudo destas alterações nos espécimes ressecados, o que certamente contribuiria para a melhoria das opções de tratamento disponíveis para esta doença gravíssima.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

- 1) Identificar e quantificar as alterações histológicas da vesícula biliar de doentes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica por colecistolitíase, e correlacioná-las com dados clínicos;
- 2) Correlacionar as alterações metaplásicas (metaplasia pilórica e metaplasia intestinal) com os outros achados anátomo-patológicos das vesículas biliares examinadas.

3. MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo de análise de 1.689 prontuários de doentes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica no período de fevereiro de 1991 a dezembro de 2004.

A amostra foi selecionada a partir de um banco de dados de 2.336 doentes. Para inclusão na amostra os prontuários deveriam conter nome, sexo, idade do doente, o exame anátomo-patológico, informação sobre o tempo de sintomas e, tamanho e número dos cálculos. Dessa forma, foram excluídos do estudo 647 prontuários.

Em todos os doentes foi estabelecido o diagnóstico de colecistolitíase através de exame ultrassonográfico do abdome. Em nenhum doente incluído foi aventada a hipótese de neoplasia da vesícula biliar no período pré-operatório.

Os doentes foram operados por diversos cirurgiões supervisionados por um mesmo grupo. A sistemática utilizada impôs que após a retirada da vesícula biliar da cavidade abdominal um exame macroscópico era realizado pelo cirurgião, e diante de área suspeita, o espécime era encaminhado para exame de congelação.

Em todos os casos, a vesícula biliar foi retirada do abdome envolvida por um saco plástico, para proteção da cavidade e também da parede abdominal.

No serviço de anatomia patológica, a peça era novamente submetida à avaliação macroscópica, sendo representadas para análise microscópica específica as áreas suspeitas. Não havendo qualquer área suspeita, o espécime era submetido a exame de rotina, onde uma faixa central longitudinal era seccionada, e depois dividida em 3 segmentos, que correspondiam ao fundo, corpo e colo vesicular. Uma amostra ao acaso de cada segmento era analisada.

Os fragmentos foram fixados em formalina por 18 a 24 horas, depois desidratados em soluções de álcool, imersos em xilol, e após impregnados com parafina. Os blocos de parafina foram cortados em micrótomo (a 4 micrômetros) e colocados em lâmina de vidro. Após, os cortes histológicos foram desparafinizados em estufa a 60°C, diafanizados com xilol e hidratados com soluções de álcool e água corrente. E, finalmente, foram corados com hematoxilina e eosina, desidratados, diafanizados novamente com xilol, e montados com lamínula e fixador de lamínula (entellan).

As seguintes alterações histológicas foram estudadas: lesões inflamatórias como colecistite aguda, escleroatrofia, gangrena, abscesso, colecistite xantogranulomatosa (Figura 2) e fibrose; colecistoses como a adenomiomatose (Figura 3) e a colesterolose (Figura 4); lesões

metaplásicas como a metaplasia pilórica (Figura 5) e a metaplasia intestinal (Figura 6); e também displasia (Figura 7) e câncer (Figura 7). As lesões polipóides observadas foram também analisadas.

Os seguintes critérios foram considerados no diagnóstico das alterações histológicas estudadas:

1. para colecistite aguda a presença de processo inflamatório agudo com edema e congestão de toda a parede vesicular, infiltrado neutrofílico, hemorragia e exsudato fibrinoso na mucosa;
2. para escleroatrofia a presença de processo inflamatório crônico, com atrofia do revestimento epitelial da mucosa e esclerose cicatricial da parede da vesícula biliar;
3. para gangrena a presença de processo inflamatório agudo com necrose parcial ou total da parede vesicular;
4. para abscesso a presença de processo inflamatório agudo com área de necrose bem delimitada, substituída por piócitos;
5. para colecistite xantogranulomatosa a presença de processo inflamatório crônico com acúmulos de histiócitos xantomatosos envolvendo toda a parede da vesícula biliar (Figura 2);
6. para fibrose a presença de processo inflamatório crônico com espessamento da parede vesicular por fibrose;
7. para adenomiomatose a presença de hiperplasia do revestimento epitelial e da camada muscular lisa, com invaginação da mucosa na camada muscular hipertrófica (Figura 3);

Figura 2. Foto de microscopia óptica microscopia óptica da vesícula biliar com colecistite xantogranulomatosa

Figura 3. Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com área de adenomiomatose

8. para colesterose a presença de acúmulos de histiócitos xantomatosos na lâmina própria das pregas (Figura 4);
9. para metaplasia pilórica a ocorrência de substituição do epitélio habitual por epitélio do tipo pilórico a partir da base das criptas (Figura 5);
10. para metaplasia intestinal a ocorrência de substituição do epitélio habitual por epitélio do tipo intestinal a partir das vilosidades (Figura 6);

Figura 4. Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com colesterose

Figura 5. Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com metaplasia pilórica

Figura 6. Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com metaplasia intestinal

11. para displasia a ocorrência de pseudoestratificação do epitélio com adensamento dos núcleos e atipia nuclear (Figura 7);
12. para carcinoma *in situ* a ocorrência de desorganização do epitélio e atipia nuclear intensa;
13. para adenocarcinoma a presença de células neoplásicas infiltrando a parede vesicular, em pequenos agrupamentos ou grandes blocos (Figura 7).

Os doentes foram avaliados quanto ao gênero, idade, tempo de sintomatologia e, tamanho e número dos cálculos.

Figura 7. Foto de microscopia óptica da vesícula biliar com adenocarcinoma, apresentando área de displasia

Quanto à idade foram divididos em doentes com até 60 anos e mais de 60 anos.

Quanto ao tempo de sintomatologia antes da intervenção cirúrgica, foram divididos em três grupos: doentes assintomáticos, doentes com sintomas até um ano antes da intervenção cirúrgica, e doentes com sintomas por mais de um ano anteriormente à intervenção cirúrgica.

Os cálculos foram classificados quanto ao tamanho em pequenos quando mediam até 10 mm e grandes quando mediam mais de 10 mm e, quanto ao número, em múltiplos ou único.

A análise estatística foi apresentada mediante o uso de tabelas de contingência, tendo sido empregado o teste qui-quadrado de Pearson (χ^2) e o teste exato de Fisher. O Standard Statistical Software Package - SPSS (versão 13) foi utilizado para analisar os dados.

O teste qui-quadrado de Pearson (χ^2) foi empregado para testar as associações entre as alterações histológicas descritas e o gênero, faixa de idade dos doentes, tempo de sintomatologia, e tamanho e número de cálculos. Para algumas variáveis lançou-se mão do teste exato de Fisher devido ao número pequeno de casos. Para comparação das médias de idade foi escolhido o teste T Student. Em todos os testes fixou-se em 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

4. RESULTADOS

Em 1.091 doentes, dos 1.689 estudados, foi descrito – no exame anátomo-patológico – apenas colecistite crônica calculosa, não sendo relatada outra alteração histológica. Nos demais foram observadas alterações histológicas na seguinte frequência: inflamação aguda em 174 doentes (10,3%), gangrena em 23 (1,4%), abscesso em 8 (0,5%), colesterolose em 305 (18,1%), adenomiomatose em 40 (2,4%), colecistite xantogranulomatosa em 29 (1,7%), fibrose em 12 (0,7%), escleroatrofia em 20 (1,2%), pólipos hiperplásicos em 3 (0,2%), pólipo de colesterol em 17 (1,0%), metaplasia pilórica em 72 (4,3%), metaplasia intestinal em 18 (1,1%), displasia em 4 (0,2%), câncer em 2 doentes (0,1%). Em nenhum doente foi observada a presença de pólipo adenomatoso (Tabela 1 e Gráfico1).

Não foi relatada necessidade de realização de exame de congelação nos doentes estudados.

Tabela 1. Frequência das alterações histológicas estudadas

	Total	Frequência
Colesterolose	305	18,1%
Colecistite aguda	174	10,3%
Colecistite		
xantogranulomatosa	29	1,7%
Escleroatrofia	20	1,2%
Pólipo hiperplásico	3	0,2%
Pólipo de colesterol	17	1,0%
Adenomiomatose	40	2,4%
Fibrose	12	0,7%
Gangrena	23	1,4%
Abscesso	8	0,5%
Metaplasia pilórica	72	4,3%
Metaplasia intestinal	18	1,1%
Displasia	4	0,2%
Câncer	2	0,1%

Gráfico 1. Frequência das alterações histológicas estudadas

Foram observados apenas dois casos de câncer, diagnosticados no período pós-operatório através de avaliação anátomo-patológica rotineira (Tabela 2). Ambos os doentes eram mulheres, uma de 41 anos e outra de 79 anos. Ambas apresentavam cálculos múltiplos e menores que 10 mm, com presença de sintomas por menos de um ano antes da intervenção cirúrgica. Na doente de 41 anos foi observado carcinoma *in situ*, havendo presença de áreas com metaplasia pilórica, metaplasia intestinal e displasia. Foi acompanhada por cinco anos, permanecendo livre de doença no período. A outra doente, de 79 anos, apresentou um adenocarcinoma papilífero que invadia até camada muscular, havendo presença de áreas com metaplasia pilórica, metaplasia intestinal, displasia e adenomiomatose. Esta doente foi observada por um ano – período em que permaneceu livre de doença – e após houve perda do acompanhamento.

Tabela 2. Características dos doentes com câncer da vesícula biliar

Idade (anos)	Nº de cálculos	Tamanho de cálculo	Tempo de sintomatologia	Alterações epiteliais concomitantes
41	Múltiplos	Até 10 mm	Menor que 1 ano	MP, MI, DIS [*]
79	Múltiplos	Até 10 mm	Menor que 1 ano	MP, MI, DIS, ADE [*]

^{*} MP (Metaplasia pilórica), MI (Metaplasia intestinal), DIS (Displasia), ADE (Adenomiomatose)

Em relação ao gênero, dos 1.689 doentes estudados 1.238 eram do sexo feminino (73,3%) e 451 do sexo masculino (26,7%). A relação feminino/masculino foi igual a 2,7. Observou-se diferença estatística significativa entre sexo e colecistite aguda, vesícula com escleroatrofia, gangrena, abscesso e pólipos de colesterol, todas mais frequentes no sexo masculino. As demais alterações histológicas não apresentaram diferença estatística significativa entre os sexos (Tabela 3 e Gráfico 2).

Tabela 3. Análise das alterações histológicas em relação ao gênero

	Homens	Mulheres	
	n(%)	n(%)	p
Colesterolose	76 (16,9%)	229 (18,5%)	0,437 (P)
Colecistite aguda	80 (17,7%)	94 (7,6%)	0,001 (P) [§]
Colecistite			
xantogranulomatosa	5 (1,1%)	24(1,9%)	0,245 (P)
Escleroatrofia	13 (2,9%)	7 (0,6%)	0,001 (P) [§]
Pólipo hiperplásico	0 (0%)	3 (0,2%)	0,569 (F)
Pólipo de colesterol	12 (2,7%)	5 (0,4%)	0,001 (F) [§]
Adenomiomatose	10 (2,2%)	30 (2,4%)	0,805 (P)
Fibrose	6 (1,3%)	6 (0,5%)	0,096 (F)
Gangrena	14 (3,1%)	9 (0,7%)	0,001 (P) [§]
Abscesso	5 (1,1%)	3 (0,2%)	0,036 (F) [§]
Metaplasia pilórica	15 (3,3%)	57(4,6%)	0,250 (P)
Metaplasia intestinal	3 (0,7%)	15(1,2%)	0,430 (F)
Displasia	0 (0,0%)	4 (0,3%)	0,579 (F)
Câncer	0 (0,0%)	2 (0,2%)	1,000 (F)

n = número absoluto de casos, p = estudo estatístico

(%) = porcentagem de casos em relação a todos os casos da coluna

(P) indica teste de Pearson; (F) teste de Fisher

§ Diferença estatística significativa

Gráfico 2. Alterações histológicas em relação ao gênero

A idade dos doentes variou de 11 a 90 anos, com média de 50 anos e mediana de 51 anos. Dos 1.689 doentes, 1.192 (70,6%) apresentaram idade de até 60 anos e 497 (29,4%) apresentaram mais de 60 anos. Observou-se diferença estatística significativa para colesterose, adenomiomatose e gangrena. A colesterose ocorreu mais nos doentes com até 60 anos, enquanto que a adenomiomatose e gangrena ocorreram mais nos doentes com mais de 60 anos. Para as demais alterações histológicas não houve diferença estatística significativa entre as duas faixas de idade (Tabela 4 e Gráfico 3).

Tabela 4. Análise das alterações histológicas em relação a faixas de idade

	Até 60 anos	> 60 anos	p
	n (%)	n (%)	
Colesterolose	232 (19,5%)	73 (14,7%)	0,020 (P) [§]
Colecistite aguda	113 (9,5%)	61 (12,3%)	0,085(P)
Colecistite			
xantogranulomatosa	18 (1,5%)	11 (2,2%)	0,311(P)
Escleroatrofia	16 (1,3%)	4 (0,8%)	0,352 (P)
Pólipo hiperplásico	1 (0,1%)	2 (0,4%)	0,209 (F)
Pólipo de colesterol	13 (1,1%)	4 (0,8%)	0,592 (P)
Adenomiomatose	20 (1,7%)	20 (4,0%)	0,040 (P) [§]
Fibrose	8 (0,7%)	4 (0,8%)	0,756 (F)
Gangrena	10 (0,8%)	13 (2,6%)	0,040 (P) [§]
Abscesso	3 (0,3%)	5 (1,0%)	0,053 (F) [§]
Metaplasia pilórica	49 (4,1%)	23 (4,6%)	0,632 (P)
Metaplasia intestinal	10 (0,8%)	8 (1,6%)	0,160 (P)
Displasia	2 (0,2%)	2 (0,4%)	0,586 (F)
Câncer	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0,502 (F)

n = número absoluto de casos, p = estudo estatístico

(%) = porcentagem de casos em relação a todos os casos da coluna

(P) indica teste de Pearson; (F) teste de Fisher

[§] Diferença estatística significativa

Gráfico 3. Alterações histológicas em relação a faixas de idade

No estudo das médias de idade de ocorrência de cada alteração histológica foi observada diferença estatística significativa para colesterolose, colecistite aguda, adenomiomatose, gangrena e abscesso. Nesta avaliação, os doentes com colesterolose revelaram-se mais jovens, enquanto os doentes com colecistite aguda, adenomiomatose, gangrena e abscesso apresentaram média de idade de acometimento maior que o grupo sem a alteração histológica estudada. Embora o emprego do teste estatístico T Student não tenha demonstrado haver diferença estatística significativa, foi observada progressão de idade na sequência metaplasia pilórica, metaplasia intestinal, displasia e câncer (Tabela 5).

Tabela 5. Médias de idade de ocorrência das alterações histológicas estudadas

	Médias de idade dos doentes com a alteração histológica estudada (em anos)	Médias de idade dos doentes sem a alteração histológica estudada (em anos)	p
Colesterolose	48,5 ± 14	50,4 ± 15	0,050 [§]
Colecistite aguda	53,7 ± 14	49,6 ± 15	0,001 [§]
Colecistite			
xantogranulomatosa	52,5 ± 17	50,0 ± 15	0,384
Escleroatrofia	53,7 ± 10	50,0 ± 15	0,117
Pólipo hiperplásico	56,7 ± 25	50,0 ± 15	0,446
Pólipo de colesterol	50,2 ± 13	50,0 ± 15	0,955
Adenomiomatose	56,1 ± 15	49,9 ± 15	0,010 [§]
Fibrose	51,9 ± 15	50,0 ± 15	0,664
Gangrena	60,9 ± 14	49,9 ± 15	0,001 [§]
Abscesso	62,4 ± 12	50,0 ± 15	0,020 [§]
Metaplasia pilórica	50,6 ± 15	50,0 ± 15	0,744
Metaplasia intestinal	53,9 ± 14	50,0 ± 15	0,275
Displasia	56,8 ± 24	50,0 ± 15	0,618
Câncer	60,0 ± 27	50,0 ± 15	0,350

p = estudo estatístico (teste T student)

[§] Diferença estatística significativa

Em relação à presença ou não de sintomas, 147 (8,7%) doentes revelaram-se assintomáticos, 1.064 (63%) doentes apresentaram início de sintomas até um ano antes da cirurgia e 478 (28,3%) apresentaram início de sintomas mais de um ano antes da cirurgia. A avaliação entre presença ou não de sintomas revelou diferença estatística significativa para colecistite aguda, pólipos de colesterol, e displasia. A colecistite aguda foi mais frequente nos doentes com sintomas, já os pólipos de colesterol e a displasia ocorreram mais em doentes sem sintomas (Tabela 6 e Gráfico 4).

Tabela 6. Análise das alterações histológicas em relação à presença ou não de sintomatologia

	Assintomáticos	Sintomáticos	
	n(%)	n(%)	p
Colesterolose	34 (23,1%)	271(17,6%)	0,094 (P)
Colecistite aguda	4 (2,7%)	170 (11,0%)	0,002 (P) [§]
Colecistite			
xantogranulomatosa	3 (2,0%)	26 (1,7%)	0,735 (F)
Escleroatrofia	2 (1,4%)	18 (1,2%)	0,691 (F)
Pólipo hiperplásico	1 (0,7%)	2 (0,1%)	0,239 (F)
Pólipo de colesterol	4 (2,7%)	13 (0,8%)	0,054 (F) [§]
Adenomiomatose	3 (2,0%)	37 (2,4%)	1,000 (F)
Fibrose	2 (1,4%)	10 (0,6%)	0,281 (F)
Gangrena	1 (0,7%)	22 (1,4%)	0,715 (F)
Abscesso	0 (0,0%)	8 (0,5%)	1,000 (F)
Metaplasia pilórica	7 (4,8%)	65 (4,2%)	0,754 (P)
Metaplasia intestinal	1 (0,7%)	17 (1,1%)	1,000 (F)
Displasia	2 (1,4%)	2 (0,1%)	0,040 (F) [§]
Câncer	0 (0,0%)	2 (0,1%)	1,000 (F)

n = número absoluto de casos, p = estudo estatístico

(%) = porcentagem de casos em relação a todos os casos da coluna

(P) indica teste de Pearson; (F) teste de Fisher

[§] Diferença estatística significativa

Gráfico 4. Alterações histológicas em relação à presença ou não de sintomatologia

Entre os doentes sintomáticos – divididos em doentes com sintomas até um ano antes da cirurgia e com sintomas há mais de um ano – houve diferença estatística significativa para colesterolose, colecistite aguda, colecistite xantogranulomatosa, adenomiomatose e gangrena. Apenas para colecistite xantogranulomatosa houve maior ocorrência em doentes com sintomas por mais de um ano antes da intervenção cirúrgica. As outras alterações histológicas com diferença estatística significativa ocorreram na faixa de doentes com até um ano de sintomas (Tabela 7 e Gráfico 5).

Tabela 7. Análise das alterações histológicas em relação ao tempo de sintomatologia (sintomas até um ano ou há mais de um ano antes da intervenção cirúrgica)

	Sintomas até um ano n (%)	Sintomas há mais de um ano n (%)	p
Colesterolose	204 (19,2%)	67 (14,0%)	0,014 (P) [§]
Colecistite aguda	153 (14,4%)	17 (3,6%)	0,000 (P) [§]
Colecistite			
xantogranulomatosa	12 (1,1%)	14 (2,9%)	0,011 (P) [§]
Escleroatrofia	13 (1,2%)	5 (1,0%)	0,766 (P)
Pólipo hiperplásico	0 (0,0%)	2 (0,4%)	0,096 (F)
Pólipo de colesterol	12 (1,1%)	1 (0,2%)	0,076 (F)
Adenomiomatose	31 (2,9%)	6 (1,3%)	0,049 (P) [§]
Fibrose	9 (0,8%)	1 (0,2%)	0,188 (F)
Gangrena	20 (1,9%)	2 (0,4%)	0,034 (F) [§]
Abscesso	8 (0,8%)	0 (0,0%)	0,064 (F)
Metaplasia pilórica	50 (4,7%)	15 (3,1%)	0,158 (P)
Metaplasia intestinal	13 (1,2%)	4 (0,8%)	0,503 (P)
Displasia	2 (0,2%)	0 (0,0%)	1,000 (F)
Câncer	2 (0,2%)	0 (0,0%)	1,000 (F)

n = número absoluto de casos, p = estudo estatístico

(%) = porcentagem de casos em relação a todos os casos da coluna

(P) indica teste de Pearson; (F) teste de Fisher

[§] Diferença estatística significativa

Gráfico 5. Alterações histológicas em relação ao tempo de sintomatologia (sintomas até um ano ou há mais de um ano antes da intervenção cirúrgica)

Em relação ao tamanho dos cálculos foi observado em 1.319 doentes (78,1%) cálculos menores que 10 mm, e em 370 doentes (21,9%) cálculos maiores que 10 mm (Tabela 8 e Gráfico 6). Apenas para colecistite aguda houve diferença estatística significativa com o tamanho dos cálculos, havendo ocorrência maior nos doentes portadores de cálculos pequenos. Para todas as demais alterações histológicas não houve diferença estatística significativa.

Tabela 8. Análise das alterações histológicas em relação ao tamanho dos cálculos

	Até 1 cm	> 1 cm	p
	n (%)	n (%)	
Colesterolose	234 (17,7%)	71 (19,2%)	0,522 (P)
Colecistite aguda	152 (11,5%)	22 (5,9%)	0,002 (P) [§]
Colecistite			
xantogranulomatosa	21 (1,6%)	8 (2,2%)	0,456 (P)
Escleroatrofia	14 (1,1%)	6 (1,6%)	0,413 (F)
Pólipo hiperplásico	1 (0,1%)	2 (0,5%)	0,123 (F)
Pólipo de colesterol	15 (1,1%)	2 (0,5%)	0,392 (F)
Adenomiomatose	34 (2,6%)	6 (1,6%)	0,285 (P)
Fibrose	9 (0,7%)	3 (0,8%)	0,732 (F)
Gangrena	17 (1,3%)	6 (1,6%)	0,626 (P)
Abscesso	4 (0,3%)	4 (1,1%)	0,075 (F)
Metaplasia pilórica	58 (4,4%)	14 (3,8%)	0,606 (P)
Metaplasia intestinal	12 (0,9%)	6 (1,6%)	0,252 (F)
Displasia	4 (0,3%)	0 (0,0%)	0,582 (F)
Câncer	2 (0,2%)	0 (0,0%)	1,000 (F)

n = número absoluto de casos, p = estudo estatístico

(%) = porcentagem de casos em relação a todos os casos da coluna

(P) indica teste de Pearson; (F) teste de Fisher

[§] Diferença estatística significativa

Gráfico 6. Alterações histológicas em relação ao tamanho dos cálculos

Em relação ao número de cálculos foi observado em 1.479 doentes (87,6%) cálculos múltiplos e em 210 doentes (12,4%) cálculos únicos (Tabela 9 e Gráfico 7). Apenas para colecistite aguda houve diferença estatística significativa com o número de cálculos, havendo maior ocorrência nos doentes com cálculos múltiplos.

Tabela 9. Análise das alterações histológicas em relação ao número de cálculos

	Único	Múltiplos	
	n (%)	n (%)	p
Colesterolose	37 (17,6%)	268 (18,1%)	0,860 (P)
Colecistite aguda	9 (4,3%)	165 (11,2%)	0,002(P) [§]
Colecistite			
xantogranulomatosa	7 (3,3%)	22 (1,5%)	0,079 (F)
Escleroatrofia	3 (1,4%)	17 (1,1%)	0,730 (F)
Pólipo hiperplásico	1 (0,5%)	2 (0,1%)	0,329 (F)
Pólipo de colesterol	0 (0,0%)	17 (1,1%)	0,255 (F)
Adenomiomatose	2 (1,0%)	38 (2,6%)	0,222 (F)
Fibrose	1 (0,5%)	11 (0,7%)	1,000 (F)
Gangrena	2 (1,0%)	21 (1,4%)	1,000 (F)
Abscesso	0 (0,0%)	8 (0,5%)	0,606 (F)
Metaplasia pilórica	4 (1,9%)	68 (4,6%)	0,071 (P)
Metaplasia intestinal	2 (1,0%)	16 (1,1%)	1,000 (F)
Displasia	0 (0,0%)	4 (0,3%)	1,000 (F)
Câncer	0 (0,0%)	2 (0,1%)	1,000 (F)

n = número absoluto de casos, p = estudo estatístico

(%) = porcentagem de casos em relação a todos os casos da coluna

(P) indica teste de Pearson; (F) teste de Fisher

[§] Diferença estatística significativa

Gráfico 7. Alterações histológicas em relação ao número de cálculos

As lesões metaplásicas (metaplasia pilórica e metaplasia intestinal), consideradas pré-neoplásicas, foram analisadas separadamente com as outras alterações histológicas e foi observada diferença estatística significativa para o estudo de adenomiomatose com metaplasia intestinal, metaplasia pilórica com metaplasia intestinal, assim como para o estudo de metaplasia pilórica com displasia, metaplasia intestinal com displasia, metaplasia pilórica com câncer, e, metaplasia intestinal com câncer (Tabela 10).

Tabela 10. Análise das alterações histológicas em relação à metaplasia pilórica e metaplasia intestinal

	Metaplasia pilórica	Metaplasia intestinal
	n / p	n / p
Colesterolose	12 / 0,754(P)	0 / 0,580(F)
Colecistite aguda	2 / 0,320(P)	5 / 0,310(F)
Colecistite		
xantogranulomatosa	1 / 1,000(F)	0 / 1,000(F)
Escleroatrofia	1 / 0,584 (F)	0 / 0,641(P)
Pólipo hiperplásico	0 / 1,000(F)	0 / 1,000(F)
Pólipo de colesterol	0 / 1,000(F)	0 / 1,000(F)
Adenomiomatose	4 / 0,087 (F)	4 / 0,001(F) [§]
Fibrose	0 / 1,000(F)	0 / 1,000(F)
Gangrena	0 / 0,308 (P)	0 / 0,616 (P)
Abscesso	0 / 1,000(F)	0 / 1,000(F)
Metaplasia pilórica	-----	9 / 0,000(F) [§]
Displasia	2 / 0,010(F) [§]	2 / 0,001 (F) [§]
Câncer	2 / 0,002(F) [§]	2 / 0,000 (F) [§]

n = número absoluto de casos, p = estudo estatístico

(P) indica teste de Pearson; (F) teste de Fisher

[§] Diferença estatística significativa

5. DISCUSSÃO

O câncer incidental da vesícula biliar é um evento raro, que ocorre em 0,3 a 2% das colecistectomias realizadas por condições benignas (Ziliotto Jr et al., 1985; Jukemura et al., 1997; Tazuma e Kajiyama, 2001; Weinstein et al., 2002; Lam et al., 2005; Sun et al., 2005; Misra et al., 2006; Rodríguez-Fernández et al., 2006). No presente estudo, foi constatada incidência de câncer incidental da vesícula biliar mais baixa que o esperado (0,1%), o mesmo ocorrendo com a incidência de metaplasia pilórica e de metaplasia intestinal (que foram respectivamente 4,3% e 1,1%). A alteração mais frequentemente observada foi a colesterolose (18,1%), seguida da colecistite aguda (10,3%), e todas as demais foram observadas em menos de 5% das vesículas biliares ressecadas (Tabela 1 e Gráfico 1).

Padronizou-se para o estudo anátomo-patológico, a obtenção de três amostras: uma do fundo, outra do corpo e outra do colo da vesícula biliar. Caso fosse observada alguma região com alterações macroscópicas uma amostra era obtida nesta área.

Estudos onde a vesícula biliar foi completamente representada mostram uma incidência maior de câncer. É o caso do estudo de Jukemura

et al. (1997), onde a análise de 475 espécimes vesiculares revelou uma incidência de câncer da vesícula biliar de 1,68%.

De acordo com Albores-Saavedra e Henson (1986), a incidência de alterações histológicas na colecistite crônica é geralmente um reflexo do número de segmentos histológicos analisados e da técnica utilizada. Relatam que quando são realizadas representações múltiplas da vesícula, displasia e carcinoma *in situ* são observados em 13,5% e 3,5% respectivamente (Albores-Saavedra e Henson⁶, 1986 apud Duarte et al., 1993).

Duarte et al. (1993), após representar completamente 162 espécimes vesiculares, avaliaram a acurácia diagnóstica de um segmento da vesícula biliar, escolhido ao acaso, e demonstraram que o diagnóstico de metaplasia pilórica pode ser realizado em 2/3 dos casos, mas as outras lesões podem ser verificadas em menos de 1/3. Observaram que a análise de três segmentos de uma faixa longitudinal pode detectar 46% dos casos de metaplasia intestinal e 34% dos casos de displasia, mas é melhor que uma amostra única isolada. Ponderam, dessa forma, que o limitado número de amostras histológicas obtidas nos exames de rotina pode ser insuficiente para detectar todos os casos de displasia e carcinoma *in situ*.

⁶ Albores-Saavedra J, Henson DE. Tumors of the gallbladder and extrahepatic ducts. In: Atlas of tumor pathology, 2nd series, fascicle 22. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1986.

Embora a representação completa da vesícula não seja praticável como rotina, é recomendado, no entanto, que se displasia ou carcinoma *in situ* são observados, múltiplas secções da vesícula sejam feitas para rastrear um câncer invasivo (Lazcano-Ponce et al., 2001).

Uma amostra populacional maior provavelmente também interferiria nos resultados deste estudo. Flum et al. (2003) argumentam que eventos infrequentes só podem ser destacados em grandes amostras populacionais. Como exemplo, para estudar o efeito da colangiografia intra-operatória (CIO) *per se* na prevenção das lesões da via biliar principal, utilizaram um banco de dados de 1.500.000 doentes submetidos à colecistectomia, e observaram que a lesão da via biliar foi estatisticamente mais frequente quando a CIO não era realizada, condição que muitos estudos, com número limitado de casos, não conseguiram demonstrar.

No que tange o tratamento do câncer vesicular, é observada uma sobrevida alta nos doentes com tumores que invadem somente a lâmina própria da mucosa vesicular (pT1a) apenas com a realização da colecistectomia, porém em doentes com infiltração da camada muscular (pT1b) observa-se uma sobrevida menor, e muitos preconizam a realização da colecistectomia estendida⁷, com ressecção do leito hepático da vesícula

⁷ Gourgiotis et al. (2008) definem colecistectomia estendida como aquela que remove a vesícula biliar com ressecção não regradada de 3 cm de profundidade do segmento IVB e V do fígado, associado a linfadenectomia regional (linfonodos a serem ressecados: N1 = linfonodos do ducto cístico, da veia porta, do ligamento hepatoduodenal e do hilo hepático; N2 = linfonodos ao redor da cabeça do pâncreas, do duodeno e do tronco celíaco) e ressecção do ducto biliar extra-hepático com anastomose bílio-digestiva. Ver *Anexo A*, p.78.

e linfadenectomia regional (Wagholikar et al., 2002; Cangemi et al., 2006).

Desta forma, o diagnóstico de câncer vesicular necessita ser buscado também durante a colecistectomia por doença benigna. Com o objetivo de estabelecer um diagnóstico precoce e facilitar o trabalho do patologista, após a colecistectomia o cirurgião deve abrir a vesícula biliar e realizar a inspecção da sua superfície, além da palpação, para identificar qualquer anormalidade, espessamento ou área endurecida. As áreas suspeitas devem ser submetidas a exame de congelação, o que permitiria um diagnóstico e tratamento adequado durante a operação inicial (Bartlett et al., 2000; Aoki et al., 2002; Sun et al., 2005; Gourgiotis et al., 2008).

O exame histológico de congelação foi estudado por Sun et al. (2005), que o realizaram em 352 de 2.521 doentes submetidos a colecistectomia laparoscópica por condições benignas, sendo observado uma acurácia diagnóstica para o câncer de vesícula de 88,2% das avaliações.

No estudo de Aoki et al. (2002) foram avaliados 990 doentes submetidos a colecistectomia laparoscópica e foi feito exame de congelação das regiões com anormalidades macroscópicas, ou de quatro fragmentos numa faixa longitudinal nos doentes sem anormalidades macroscópicas. Foram diagnosticados sete casos de câncer no exame de congelação, e o estudo pós-operatório com representação histológica completa de todos os espécimes vesiculares confirmou estes achados e ainda revelou a ocorrência de mais quatro casos de câncer, num total de 11 casos. Dos

casos não diagnosticados no exame de congelação (quatro casos) três eram carcinoma *in situ*, e também três apresentaram anormalidades macroscópicas que foram erroneamente interpretadas como alterações benignas. Demonstrou-se, portanto, que um alto percentual de diagnóstico macroscópico de câncer – confirmado com exame de congelação – é possível, especialmente para doentes com tumores pT2, mas há menor acurácia para a verificação de carcinoma *in situ*, cujo tratamento, no entanto, consiste na realização de colecistectomia simples. Apenas um doente cujo diagnóstico foi feito no período pós-operatório necessitou re-operação.

Akyürek et al. (2004) avaliaram a observação macroscópica da superfície vesicular feita por cirurgiões em 548 doentes submetidos a colecistectomia por colelitíase. Foram apontadas 50 lesões suspeitas, sendo encontrada alteração histológica em 15 delas, e em cinco o exame de congelação mostrou tratar-se de câncer de vesícula, o que possibilitou o tratamento adequado da doença. Em quatro doentes, cuja vesícula biliar foi considerada normal, observou-se alteração histológica não maligna.

Em estudo realizado no Reino Unido por Darmas et al. (2007), foram revisadas as análises histológicas de 1.452 vesículas ressecadas e encontrados apenas quatro casos de câncer, todos invasivos. Com base nas anotações pré-operatórias e intra-operatórias, concluíram que o diagnóstico de câncer foi estabelecido em um destes dois momentos, não havendo nenhum caso de câncer na avaliação histológica pós-operatória entre os doentes não suspeitos. Questionam, desta forma, a realização rotineira de

exame anátomo-patológico em todos os espécimes vesiculares, alegando que o tratamento do câncer precoce da vesícula biliar é a colecistectomia simples. Consideram que a análise apenas dos casos com anormalidades macroscópicas é racional e segura.

Esta postura foi também proposta por Bazoua et al. (2007) – também do Reino Unido – quando revisaram a histologia de 2.890 vesículas biliares, produto de colecistectomia, e observaram apenas cinco casos de câncer vesicular, sendo que em todos foi observado macroscopicamente área na parede vesicular com espessamento e fibrose que correspondia ao tumor.

No entanto, trata-se o câncer vesicular de doença com carcinogênese pouco esclarecida e evolução frequentemente desfavorável, sendo, deste modo, possível que o achado de outras alterações histológicas consiga direcionar a pesquisa do câncer vesicular.

Neste estudo, os dois casos de câncer foram diagnosticados no exame anátomo-patológico de rotina, no período pós-operatório (Tabela 2). Tanto os casos de câncer como os de displasia ocorreram apenas em mulheres, condizendo com a observação de outros estudos de que o câncer de vesícula é mais frequente em mulheres (Bartlett et al., 2000; Tazuma e Kajiyama, 2001; Kayhara et al., 2007). Tal fato pode ser explicado em parte pela observação de que a incidência de colecistolitíase é maior em mulheres quando comparada com homens. Considerando-se a sequência metaplasia-displasia-carcinoma como modelo de transformação maligna aceito para o

câncer de vesícula, seria esperada também a observação de maior número casos de alterações metaplásicas em mulheres. Este achado, observado por Duarte et al. (1993) foi também observado no presente estudo, porém a aplicação do teste estatístico não demonstrou diferença estatística significativa (Tabela 3 e Gráfico 2).

Na população masculina, foi observada maior ocorrência de alterações inflamatórias, entre elas colecistite aguda, gangrena e vesícula com escleroatrofia (Tabela 3 e Gráfico 2).

Botaitis et al. (2008) observaram um efeito independente do sexo masculino na ocorrência de complicações relacionadas à colecistolitíase e uma maior taxa de conversão para cirurgia aberta nestes doentes, e, por isso, aconselham intervenção precoce nos doentes masculinos com colecistolitíase sintomática.

Kanaan et al. (2002) ao analisarem 403 doentes submetidos à colecistectomia laparoscópica eletiva por colecistopatia calculosa crônica, observaram uma taxa de conversão de quatro por cento, relatando que estes doentes são mais propensos a serem idosos e do sexo masculino.

Merriam et al. (1999) estudando fatores de risco para colecistite gangrenosa, apontam o sexo masculino como um deles, assim como idade maior que 50 anos. A associação entre idade maior que 60 anos e ocorrência de colecistite aguda, gangrena e abscesso foi também verificada no presente estudo.

A colecistolitíase é bem estabelecida como fator de risco para o câncer da vesícula biliar (Donohue et al., 1998; Sheth et al., 2000; Tazuma e Kajiyama, 2001). A ocorrência de colecistite xantogranulomatosa e adenomiomatose parece também ser maior em vesículas biliares com cálculos (Martínez-Guzmán e de La Rosa-Bavón, 1998).

O traumatismo crônico e inflamação, provocados pela presença dos cálculos resultariam em agressão tecidual e consequente processo de regeneração. A ocorrência repetida desta sequência de eventos poderia resultar em perda da habilidade de regeneração do tecido mucoso para tecido mucoso normal ocasionando o aparecimento de alterações da mucosa como as metaplasias.

Neste contexto, foi sugerido que cálculos grandes (especialmente os maiores de 3 cm) resultariam em maior traumatismo, atuando como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer vesicular. Também, esses cálculos maiores, até atingirem as dimensões encontradas, poderiam estar atuando na mucosa vesicular por período de tempo maior que os cálculos pequenos (Kapoor, 2006b; Tewari, 2006). Foi sugerido também que o câncer vesicular seria mais provável de ocorrer na presença de um único cálculo grande que na presença de cálculos pequenos e múltiplos (Gourgiotis et al., 2008).

Diehl (1983) detectou a presença de cálculos maiores de 3 cm em aproximadamente 40% dos doentes com câncer de vesícula da sua amostra,

observando a ocorrência desses cálculos em apenas 12% dos doentes do grupo controle. Ao comparar estes achados com os observados em doentes com cálculos menores que 1 cm concluiu que aqueles com cálculos maiores de 3 cm apresentaram risco 10 vezes maior de desenvolver câncer (Diehl⁸, 1983 apud Sheth et al., 2000).

Alguns estudos, no entanto, não demonstraram a mesma associação. Roa et al. (2006b) comparando doentes com câncer e doentes com colecistolitíase sem câncer, observaram uma associação de câncer com o peso e o volume dos cálculos (peso maior que 10g e com volume maior que 11,8 ml), e não encontraram relação com o tamanho e tipo dos cálculos.

No presente estudo, nem o tamanho dos cálculos nem a quantidade de cálculos demonstrou influenciar a ocorrência das alterações metaplásicas – consideradas pré-neoplásicas – e a ocorrência de adenomiomatose. Interessantemente, apenas em relação à ocorrência de colecistite aguda foi observada correlação com cálculos pequenos e numerosos (Tabelas 8 e 9, Gráficos 6 e 7).

Tanto a prevalência de colecistolitíase como a de câncer de vesícula biliar aumentam conforme a idade da população estudada. Sugere-se que 1% dos doentes com mais de 65 anos que apresentam colecistolitíase irão desenvolver câncer da vesícula biliar, no entanto, é possível que este risco

⁸ Diehl AK. Gallstones size and risk of gallbladder cancer. *JAMA*. 1983; 250(17): 2323-6.

aumentado de câncer em idosos esteja relacionado ao tempo de evolução da colecistolitíase, e não à idade *per se* (Sheth et al., 2000).

E, a ocorrência de lesões consideradas pré-neoplásicas, analogamente, deveria aumentar conforme a idade. Neste estudo, embora o emprego do teste estatístico não tenha demonstrado diferença significativa, pode-se observar nos doentes idosos (maiores de 60 anos) ocorrência maior de metaplasia pilórica e metaplasia intestinal (Tabela 4 e Gráfico 3).

Yamagiwa e Tomiyama (1986) analisaram mil vesículas ressecadas e mapeadas completamente, e observaram aumento do número de casos de displasia e câncer com a progressão de idade, com maior incidência na sexta e sétima década. Nesta mesma faixa de idade observaram maior número de casos de metaplasia pilórica e intestinal. Duarte et al. (1993), também observaram aumento da incidência de metaplasia pilórica e intestinal nos doentes com mais de 50 anos de idade.

A adenomiomatose – que parece se comportar como lesão pré-neoplásica – também ocorreu mais em doentes idosos, indivíduos onde há maior ocorrência de câncer, associação observada também em outros estudos (Aldridge et al., 1991; Tazuma e Kajiyama, 2001). Da mesma forma, a colecistite xantogranulomatosa apresentou maior ocorrência em indivíduos idosos, e, de forma interessante, ocorreu mais em mulheres.

As médias de idade de ocorrência de metaplasia pilórica, metaplasia intestinal, displasia e câncer – nesta sequência – demonstraram uma

progressão da faixa etária, neste estudo, em intervalos de três anos. Os doentes com metaplasia pilórica apresentaram-se 10 anos mais jovens que aqueles com câncer (Tabela 5). Muito embora não tenha sido demonstrada diferença estatística significativa, possivelmente pelo tamanho da amostra populacional, tal observação sugere haver uma sequência de eventos, destas alterações histológicas em direção ao câncer.

No mesmo sentido Roa et al. (2006a), no Chile, observaram que a média de idade dos doentes com displasia e carcinoma *in situ* é 15 e 5 anos menor que a dos doentes com câncer invasivo o que sugeriria uma progressão destas lesões. Os mesmos autores em 1996, já haviam observado resultados semelhantes, e a divisão da população estudada em dois grupos – um de origem indígena e outro não-indígena – revelou um tempo de progressão mais curto na população indígena, sugerindo haver influência da etnia na carcinogênese da vesícula biliar.

Tendo em vista que a maioria dos doentes deste estudo foi submetida à cirurgia por manifestações clínicas da litíase vesicular, as médias de idade observadas aqui não necessariamente correspondem à verdadeira idade de aparecimento destas lesões, mas apenas à idade de detecção histológica, e provavelmente o tempo de progressão de uma lesão metaplásica para o câncer seja maior. Estas observações, porém, são evidências indiretas de uma evolução progressiva destas lesões, como observado em outros órgãos como o útero e o cólon.

O tempo de evolução da colecistolitíase poderia ser verificado através do tempo de sintomatologia do doente. Dessa forma, doentes com colecistolitíase que desenvolvem sintomas, e permanecem grandes períodos de tempo sintomáticos até serem submetidos à colecistectomia, apresentariam maior ocorrência de lesões pré-neoplásicas, assim como câncer.

No presente estudo, no entanto, não se observou relação das lesões metaplásicas, adenomiomatose e câncer com sintomas recentes ou mais antigos (Tabelas 6 e 7, Gráficos 4 e 5). Foi observada ocorrência de adenomiomatose, metaplasia pilórica, metaplasia intestinal e displasia em doentes assintomáticos. Apenas para colecistite xantogranulomatosa foi observada maior ocorrência em doentes com sintomas por mais de um ano antes da intervenção cirúrgica, o que demonstra que lesões potencialmente graves podem estar presentes em doentes com pouca ou nenhuma sintomatologia.

Jukemura (1996), que também estudou a associação entre duração dos sintomas e presença de lesões metaplásicas, também não observou correlação entre estes eventos, observou, entretanto, correlação entre tempo de sintomatologia menor que três meses e câncer, concluindo que grande parte dos doentes com câncer permanece assintomática por período longo de tempo, manifestando sintomas numa fase avançada da doença.

A associação das lesões metaplásicas, displasia e câncer com a presença de processo inflamatório na forma de colecistite aguda, escleroatrofia ou fibrose, também não foi demonstrada. Já a associação de metaplasia intestinal com metaplasia pilórica, e de metaplasia intestinal com adenomiomatose, foi observada (Tabela 10). Em ambos os casos de câncer deste estudo havia presença de metaplasia pilórica e metaplasia intestinal, e em um deles também adenomiomatose.

No estudo de Jukemura (1996) a adenomiomatose ocorreu em 10% dos doentes, e houve associação de adenomiomatose e metaplasia pilórica, porém não se observou nenhum caso de câncer e adenomiomatose.

Uma preocupação associada à utilização da via laparoscópica surgiu com o relato de implantes metastáticos em portais da parede abdominal, nos casos de câncer incidental da vesícula biliar. Esta preocupação tornou-se mais importante quando se observou que na atualidade a maioria dos doentes com colecistopatia calculosa são tratados pelo método laparoscópico, e, dessa forma o conhecimento mais aprofundado dos casos sugestivos de apresentar neoplasia (no período pré-operatório) pode influenciar não somente a conduta quanto à via a ser utilizada – laparoscópica ou aberta – como também os resultados pós-operatórios.

Um estudo realizado por Paolucci et al. (1999), revelou a ocorrência de metástase em portal laparoscópico em 17% de 412 casos de câncer incidental de vesícula. Esta incidência, no entanto, não difere da incidência

de metástases de parede que ocorre em cirurgia aberta, revelando tratar-se de problema não exclusivo da via laparoscópica, como observado também em outros estudos (Donohue et al., 1998; Sun et al., 2005). Apesar disso, é recomendado que a vesícula biliar seja retirada da cavidade abdominal envolvida em saco plástico, especialmente se há suspeita de câncer vesicular (Donohue et al., 1998; Shukla, 2006).

Corroborando com esta idéia, muitos estudos não revelaram diferenças na evolução da doença e sobrevida dos doentes em que utilizada esta via de acesso (Donohue et al., 1998; Sarli et al., 2000; Akyürek et al., 2004; Sun et al., 2005; Shih et al., 2007).

Entretanto, quando do achado de câncer vesicular – a menos que o tumor seja pT1a cujo tratamento preconizado ainda é a colecistectomia simples – é indicado conversão da cirurgia ou re-operação do doente, com ampliação da cirurgia que inclui também a ressecção dos portais laparoscópicos. E, se o diagnóstico de câncer for feito no período pré-operatório, há consenso na literatura de que a cirurgia deva ser iniciada por via aberta (Donohue et al., 1998; Bartlett, 2000; Waghlikar et al., 2002; Cangemi et al., 2006; Shukla, 2006).

A história natural da colecistolitíase assintomática também foi estudada. Ransohoff e Gracie (1982) acompanharam por sete anos 123 pessoas com colecistolitíase assintomática e não observaram a ocorrência

de câncer neste grupo de doentes (Ransohoff e Gracie⁹, 1982 apud Ransohoff e Gracie, 1993).

Os mesmos autores – após 11 anos – analisaram outros estudos de coortes de doentes com colecistolitíase assintomática e concluíram que o câncer vesicular é de importante consideração na decisão de tratamento de doentes com litíase vesicular sintomática, já que se desenvolve com maior frequência nestes doentes (se comparados aos doentes assintomáticos), e, portanto, recomendam a colecistectomia apenas neste grupo (Ransohoff e Gracie, 1993).

O grupo GREPCO¹⁰, na Itália, acompanhou 118 pessoas com cálculos assintomáticos por 10 anos, e observaram ocorrência de câncer em uma pessoa, que faleceu em decorrência desta doença com 64 anos de idade (0,8%) (Attili et al., 1995).

Maringhini et al. (1987) acompanhou 2.583 doentes por 13 anos, e observou ocorrência de câncer em 5 doentes (0,2%).

Apesar da incidência baixa de câncer nesses estudos, há que se considerar, no entanto, que por tratar-se de doença de evolução lenta, talvez fosse necessário maior tempo de acompanhamento da amostra populacional

⁹ Ransohoff DF, Gracie WA. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. *N Engl J Med.* 1982; 307:798-800.

¹⁰ GREPCO (Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis)

para que se atinjam incidências semelhantes à da população geral. Além disso, muito provavelmente doentes com lesões iniciais – cujo diagnóstico se faz mais frequentemente de forma incidental após colecistectomia – podem não ter sido identificados.

Uma revisão sistemática publicada na Biblioteca Cochrane em 2007 (Gurusamy e Samraj) comparou a simples observação com a realização de colecistectomia profilática em doentes com cálculos biliares assintomáticos. Das 323 referências analisadas, nenhuma reuniu condições para esta revisão. Os autores concluem que não existem provas na literatura para recomendar a colecistectomia em doentes com cálculos biliares assintomáticos, necessitando-se de mais estudos.

Por outro lado, no Chile, onde a mortalidade por câncer de vesícula biliar é a primeira causa de morte oncológica na população feminina (15,6 mortes por 100.000 habitantes em mulheres), a colecistectomia é tida como uma intervenção fundamental para diminuir a taxa de mortalidade por câncer vesicular. Tanto Chianale et al. (1990) quanto Andia et al. (2006), correlacionaram a diminuição do número de colecistectomias com aumento na taxa de mortalidade por câncer de vesícula biliar nesse país. Nos EUA – que é um país com incidência intermediária de câncer vesicular – Bartlett (2000) observou diminuição nas taxas de mortalidade por câncer de vesícula biliar no período de 1965 a 1989, o que coincidiu com aumento do número de colecistectomias realizadas.

Embora haja indícios de que a realização de colecistectomia profilática em doentes com cálculos assintomáticos diminua a taxa de mortalidade por câncer vesicular, este é ainda um assunto controverso.

Kapoor (2006b), na Índia, recomenda a colecistectomia profilática nos doentes com cálculos assintomáticos quando se trata de pessoa jovem, com longa expectativa de vida; em doentes com vesículas espessadas à ultrassonografia de abdome (maior de 3 mm) já que 50% têm colecistite xantogranulomatosa e o risco de câncer nestes doentes é maior; em doentes com cálculos grandes (maiores de 3 cm); também em condições associadas ao câncer vesicular como presença de vesícula em porcelana, pólipos séssil largo (maior que 1 cm), junção pancreato-biliar anômala, raça e ser habitante de região geográfica com alta incidência de câncer vesicular.

Outro argumento a favor da cirurgia em doentes com cálculos silenciosos é a alta frequência de complicações inflamatórias e por migração de cálculos. Isto justifica a sua realização em doentes com cálculos assintomáticos e diabéticos, em doentes pré-transplante e em doentes que são submetidos à laparotomia ou laparoscopia por outras razões.

Como, infelizmente, até o momento não se dispõe de um método realmente eficaz na detecção do câncer da vesícula biliar, e a confirmação da presença de alterações histológicas somente é possível após a realização da colecistectomia, um maior entendimento da carcinogênese da vesícula biliar é necessário. Para isso é interessante se obter melhor

conhecimento do comportamento destas alterações histológicas. A confirmação da sequência inflamação (produzida pela presença de cálculos), metaplasia, displasia e câncer, como via carcinogênica verdadeira para a vesícula biliar, claramente colaboraria na diminuição de mortalidade por esta afecção quase invariavelmente fatal, na medida em que o cirurgião comparando a possibilidade de morte por câncer da vesícula biliar com os riscos da colecistectomia laparoscópica poderia decidir de modo racional pela colecistectomia profilática nos doentes com colecistolitíase.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A avaliação das alterações histológicas da vesícula biliar de doentes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica por colecistolitíase permitiu as seguintes conclusões:

1. quanto às alterações histológicas e os dados clínicos estudados
 - 1.1) o sexo masculino apresenta maior frequência de complicações inflamatórias que o sexo feminino e há maior ocorrência de lesões metaplásicas (metaplasia pilórica, metaplasia intestinal), colecistite xantogranulomatosa, displasia e câncer da vesícula biliar no sexo feminino;
 - 1.2) não há relação entre tempo de sintomas maior que um ano e maior ocorrência das alterações histológicas estudadas, excetuando-se a colecistite xantogranulomatosa que revelou diferença estatística significativa;
 - 1.3) nos doentes idosos há maior ocorrência de adenomiomatose, gangrena e abscesso;

- 1.4) há aumento progressivo de idade para a ocorrência de metaplasia pilórica, metaplasia intestinal, displasia e câncer, sugerindo uma possível sequência de eventos;
 - 1.5) o tamanho e o número dos cálculos não guarda relação com a ocorrência das alterações histológicas estudadas, exceto para colecistite aguda que se associou com cálculos pequenos e múltiplos;
2. quanto às alterações metaplásicas e sua correlação com as outras alterações histológicas
- 2.1) há associação entre a ocorrência de metaplasia pilórica e displasia, e, metaplasia pilórica e câncer;
 - 2.2) há também associação entre a ocorrência de metaplasia intestinal e adenomiomatose, metaplasia intestinal e metaplasia pilórica, metaplasia intestinal e displasia, e, metaplasia intestinal e câncer.

7. ANEXOS

Anexo A

Extensão da dissecação hepática
(3 cm de profundidade)

Linfonodos a
serem ressecados

Figura 8. Desenho esquemático demonstrando a área de fígado a ser dissecada na colecistectomia estendida (linfonodos a serem ressecados: N1 = linfonodos do ducto cístico, da veia porta, do ligamento hepatoduodenal e do hilo hepático, N2 = linfonodos ao redor da cabeça do pâncreas, do duodeno e do tronco celíaco)

Anexo B

TNM Classificação de tumores malignos

UICC União Internacional Contra o Câncer¹¹

AJCC American Joint Committee on Cancer¹²

T- Tumor Primário

T _x	O tumor primário não pode ser avaliado
T ₀	Não há evidência de tumor primário
T _{is}	Carcinoma <i>in situ</i>
T _{1a}	Tumor que invade a lâmina própria
T _{1b}	Tumor que invade a camada muscular
T ₂	Tumor que invade o tecido conjuntivo perimuscular mas não tem extensão para a serosa e nem para o fígado
T ₃	Tumor que perfura a serosa e/ou invade o fígado e/ou outro órgão ou estrutura adjacente como estômago, duodeno, cólon, pâncreas, omento ou via biliar extra-hepática
T ₄	Tumor que invade a veia porta principal ou a artéria hepática comum, ou invade dois ou mais órgãos ou estruturas extra-hepáticas

¹¹ União Internacional Contra o Câncer. 6ª Ed. Rio de Janeiro; 2004, p.90-2.

¹² *The American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual.* 6ª Ed. New York, NY: Springer; 2002, p.139-44. Disponível em: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/vesiculabiliar>.

N - Linfonodos Regionais

N_x Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N_0 Ausência de metástase linfonodal

N_1 Metástase em linfonodos regionais

M - Metástase à Distância

M_x A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M_0 Ausência de metástase à distância

M_1 Metástase à distância, incluindo metástases em linfonodos do corpo e cauda do pâncreas

pTNM – Classificação Patológica

As categorias pT, pN, pM correspondem às categorias T, N, M.

pN_0 O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, 3 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que em número menor que o usualmente examinado, classifica-se como pN_0 .

Grupamento por Estádios

Estádio	T	N	M
Estádio 0	T_{is}	N_0	M_0
Estádio IA	T_1	N_0	M_0
Estádio IB	T_2	N_0	M_0
Estádio IIA	T_3	N_0	M_0
Estádio IIB	T_1, T_2, T_3	N_1	M_0
Estádio III	T_4	Qualquer N	M_0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M_1

Anexo C

Classificação de Nevin et al. (1976)¹³

Estádio I: tumor limitado a mucosa

Estádio II: tumor limitado a camada muscular

Estádio III: tumor limitado a camada peri-muscular

Estádio IV: presença de metástases linfonodais

Estádio V: presença de metástase hepática ou à distância

¹³ Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. *Cancer*. 1976; 37(1):141-8.

8. REFERÊNCIAS

Akyürek N, Irkörücü O, Salman B, Erdem O, Sare M, Tatlicioglu E. Unexpected gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(5):357-61.

Aldridge MC, Gruffaz F, Bismuth H. Adenomyomatosis of the gallbladder: a premalignant lesion? *Surgery*. 1991; 109:107-10.

Alves AS, Silva AL, Oliveira CA. Colecistectomia convencional, por minilaparotomia e videolaparoscopia. *Rev Col Bras Cir*. 1997; 24:143-6.

Andia KM, Gederlini GA, Ferreccio RC. Gallbladder cancer: trend and risk distribution in Chile. *Rev Med Chil*. 2006; 134(5):565-74.

Aoki T, Tsuchida K, Kasuya K, Inoue K, Saito H, Koyanagi Y. Is frozen section effective for diagnosis of unsuspected gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy? *Sur Endosc*. 2002; 16:197-200.

Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. *Hepatology*. 1995; 21(3):655-60.

Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg*. 1996; 224(5):639-46.

Bartlett DL. Gallbladder cancer. *Semin Surg Oncol*. 2000;19(2):145-55.

Bazoua G, Hamza N, Lazim T. Do we need histology for a normal-looking gallbladder? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007; 14:564-8.

Botaitis S, Polychronidis A, Pitiakoudis M, Perente S, Simopoulos C. Does gender affect laparoscopic cholecystectomy? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2008;18(2):157-61.

Cangemi V, Fiori E, Picchi C, de Cesare A, Cangemi R, Galati G, Volpino P. Early gallbladder carcinoma: a single-center experience. *Tumori*. 2006; 92: 487-90.

Chao TC, Jeng LB, Jan YY, Hwang TL, Wang CS, Chen MF. Concurrent primary carcinoma of the gallbladder and acute cholecystitis. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(22):921-6.

Chianale J, Valdivia G, Del Pino G, Nervi F. Mortalidad por cáncer vesicular en Chile y su relación con las tasas de colecistectomía. Análisis de la última década. *Rev Méd Chile*. 1990; 118:1284-8.

Coelho JCU, Frare RC, Arce VFL. Prevalência de litíase vesicular em pacientes hospitalizados em Curitiba: avaliação ultra-sonográfica. *Rev Assoc Med Bras*. 1991; 37:169-72.

Darmas B, Mahmud S, Abbas A, Baker AL. Is there Any Justification for the Routine Histological Examination of Straightforward Cholecystectomy Specimens? *Ann R Coll Surg Engl*. 2007; 89(3): 238–41.

De Pouvrouville G, Ribet-Reinhart N, Fendrick M, Houry S, Testas P, Huguier M. A prospective comparison of costs and morbidity of laparoscopic versus open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology*. 1997; 44(13):35-9.

Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer*. 1998; 83(12):2618-28.

Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. *Cancer*. 1993; 72(6):1878-84.

Dubois F, Berthelot G, Levar H. Laparoscopic cholecystectomy. Historic perspective and personal experience. *Surg Laparosc Endosc*. 1991; 1:52-7.

Flum DR, Dellinger EP, Cheadle A, Chan L, Koepsell T. Intraoperative Cholangiography and Risk of Common Bile Duct Injury During Cholecystectomy. *JAMA*. 2003; 289:1639-44.

Greager JA, Chao TC. Tumores das vias biliares extra-hepáticas. In: Coelho JCU, editor. *Aparelho Digestivo – Clínica e Cirurgia*. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda.; 1996, p. 1377-81.

Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis N. Gallbladder cancer. *Am J Surg*. 2008; 196:252-64.

Gurusamy KS, Samraj K. Colecistectomía versus no colecistectomía em pacientes com cálculos biliares assintomáticos. Revisão sistemática em: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2007; Número 2. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>.

Jukemura J. *Colelitíase e risco de câncer de vesícula biliar* [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1996.

Jukemura J, Leite KRM, Machado MCC, Montagnini AL, Penteado S, Abdo EE, Monteiro da Cunha JE, Pinotti HW. Frequency of incidental gallbladder carcinoma in Brazil. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 1997; 12(1/2):10-3.

Kanaan SA, Murayama KM, Merriam LT, Dawes LG, Prystowsky JB, Rege RV, Joehl RJ. Risk factors for conversion of laparoscopic to open cholecystectomy. *J Surg Res*. 2002; 106(1):20-4.

Kapoor VK. Gallbladder cancer: a global perspective. *J Surg Oncol*. 2006a; 93:607-9.

Kapoor VK. Cholecystectomy in patients with asymptomatic gallstone to prevent gallbladder cancer - the case against. *Indian J Gastroenterol*. 2006b; 25(3):152-4.

Kayhara M, Nagakawa T. Recent trends of gallbladder cancer in Japan: an analysis of 4770 patients. *Cancer*. 2007;110(3):572-80.

Kijima H, Watanabe H, Iwafuchi M, Ishihara N. Histogenesis of gallbladder carcinoma from investigation of early carcinoma and microcarcinoma. *Acta Pathologica Japonica*. 1989; 39(4):235-44.

Kozuka S, Tsubone M, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer*. 1982; 50:2226-34.

Kumar JR, Tewari M, Rai A, Sinha R, Mohapatra SC, Shukla H. An objective assessment of demography of gallbladder cancer. *J Surg Oncol*. 2006; 93(8):610-4.

Kwon A, Sakaida N. Simultaneous presence of xanthogranulomatous cholecystitis and gallbladder cancer. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 703-4.

Lam CM; Yuen AW; Wai AC, Leung RM, Lee AY, Ng KK, Fan ST. Gallbladder cancer presenting with acute cholecystitis. A population-based study. *Surg Endosc*. 2005; 19: 697-701.

Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Munoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba II, Ruiz PA, Urista GA, Nervi F. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin*. 2001; 51(6):349-64.

Lee HS, Joo KR, Kim DH, Park NH, Jeong YK, Suh JH, Nam CW. A case of simultaneous xanthogranulomatous cholecystitis and carcinoma of the gallbladder. *Korean J Intern Med*. 2003; 18(1):53-6.

Maringhini A, Moreau JA, Melton J, Hench VS, Zinsmeister AR, DiMagno EP. Gallstones, gallbladder cancer and other gastrointestinal malignancies. *Ann Intern Med.* 1987; 107:30-5.

Martínez-Guzmán G, de la Rosa-Bayón J. Neoplasms and dysplasias of the gallbladder and their relationship with lithiasis. A case-control clinicopathological study. *Rev Gastroenterol Mex.* 1998; 63(2):82-8.

Merriam LT, Kanaan SA, Dawes LG, Angelos P, Prystowsky JB, Rege RV, Joehl RJ. Gangrenous cholecystitis: analysis of risk factors and experience with laparoscopic cholecystectomy. *Surgery.* 1999; 126(4):680-5; discussion 685-6.

Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Gallbladder cancer. *Curr Treat Options Gastroenterologist.* 2006; 9(2):95-106.

Neiva INC, Fernandes MN. Adenomiomatose e colesterolose da vesícula biliar. In: Coelho LGV, Castro LP, editores. *Gastroenterologia.* Rio de Janeiro: Medsi; 2004, v.2, p.2267-71.

Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C. Tumor seeding following laparoscopy: international survey. *World J Surg.* 1999; 23(10):989-95; discussion 996-7.

Patiño JF, Quintero GA. Asymptomatic cholelithiasis revisited. *World J Surg.* 1998; 22: 1119-24.

Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med.* 1993; 119:606-19.

Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, Roa J. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology.* 1996; 111(1):232-6.

Roa I, de Aretxabala U, Morgan F^a R, Molina U^a R, Araya JC, Roa J, Ibacache G. Pólipos e adenomas de la vesícula biliar: consideraciones clínico-patológicas. *Rev Med Chil.* 2004; 132: 673-9.

Roa I, de Aretxabala X, de Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006a; 93(8):615-23.

Roa I, Ibacache G, Roa J, Araya J, de Aretxabala X, Muñoz S. Gallstones and gallbladder cancer-volume and weight of gallstones are associated with gallbladder cancer: a case-control study. *J Surg Oncol.* 2006b; 93:624-8.

Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M, Medina-Benítez A, Moral JV, Ramos-Font C, Ramia-Ángel JM, Llamas-Elvira JM, Ferrón-Orihuela J,

Lardelli-Claret P. Application of modern imaging methods in diagnosis of gallbladder cancer. *J Surg Oncol*. 2006; 93:650-64.

Sarli L, Contini S, Sansebastiano G, Gobbi S, Costi R, Roncoroni L. Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer? *Arch Surg*. 2000; 135(11):1340-4.

Sermon A, Himpens J, Leman G. Symptomatic adenomyomatosis of the gallbladder--report of a case. *Acta Chir Belg*. 2003;103(2):225-9.

Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(6):1402-10.

Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, Lillemoe KD, Pitt HA, Choti MA, Campbell KA, Yeo CJ, Talamini MA. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg*. 2007;245(6):893-901.

Shukla HS. Gallbladder Cancer. *J Surg Oncol*. 2006; 93:604-6.

Spinelli A, Schumacher A, Pascher A, Lopez-Hanninen E, Al-abadi H, Benckert C, Sauer IM, Pratschke J, Neumann UP, Jonas S, Langrehr JM, Neuhaus P. Extended surgical resection for xanthogranulomatous cholecystitis mimicking advanced gallbladder carcinoma: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(14): 2293-6.

Srikanth G, Kumar A, Khare R, Siddappa L, Gupta A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Should laparoscopic cholecystectomy be performed in patients with thick-walled gallbladder? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004; 11(1):40-4.

Sun CD, Zhang BY, Wu LQ, Lee WJ. Laparoscopic cholecystectomy for treatment of unexpected early-stage gallbladder cancer. *J Surg Oncol*. 2005; 91(4):253-7.

Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gallbladder. The impact of chronic inflammation and gallstones. *Langenbecks Arch Surg*. 2001; 386:224-9.

Tewari M. Contribution of silent gallstones in gallbladder cancer. *J Surg Oncol*. 2006; 93:629-32.

Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, Katsuyuki U, Shirai Y, Muto T, Yoshida K. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according TNM stage. *Surgery*. 1996; 120:816-21.

Wagholikar GD, Behari A, Krishnani N, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Early gallbladder cancer. *J Am Coll Surg*. 2002; 194(2):137-41.

Weinstein D, Herbert M, Bendet N, Sandbank J, Halevy A. Incidental finding of gallbladder carcinoma. *Isr Med Assoc J*. 2002; 4(5):334-6.

Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn*. 1986; 36(7):989-97.

Ziliotto Jr A, Kunzle JE, Sgarbi EC. Carcinoma primário de vesícula biliar. *Rev Bras Cancerol*. 1985; 31:103-6.

Apêndice

Tipos de câncer da vesícula biliar ¹⁴	
Tipo de tumor (histologia)	Incidência (%)
Adenocarcinoma	80-95
Carcinoma indiferenciado ou anaplástico	2-7
Carcinoma de células escamosas	1-6
Carcinoma adenoescamoso	1-4
Carcinoma de pequenas células	NA
Melanoma maligno	NA
Linfoma	NA
Tumor neuroendócrino	NA
Sarcoma	NA

NA= não avaliado

¹⁴ Albores-Saavedra J, Henson DE, Sobin LH. The WHO histological classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile duct. A commentary on the second edition. *Cancer*. 1992; 70:410-4.