



ESTENOSAS BILIARES INTRA-HEPÁTICAS COM LESÕES BILIARES PRÉ-MALIGNAS SUBJACENTES: É HORA DE CONSTRUIR DIRETRIZES SOBRE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO?

INTRAHEPATIC BILIARY STRICTURES WITH UNDERLYING PRE-MALIGNANT BILIARY LESIONS: IS IT TIME TO BUILD GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT?

Giuliano **LA BARBA**¹, Carlo Alberto **PACILIO**¹, Cecilia **BINDA**², Francesca **FAPPIANO**¹, Carlo **FABBRI**², Giorgio **ERCOLANI**^{1,3}

INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A neoplasia intraepitelial biliar (BillN) é definida como lesão precursora do adenocarcinoma invasivo e pode se desenvolver tanto nos ductos biliares intra-hepáticos quanto extra-hepáticos. Ela apresenta-se macroscopicamente como lesões planas, mas geralmente não é identificável macroscopicamente e radiologicamente^{10,21}. Curiosamente, nas últimas décadas, devido à disseminação das técnicas de imagem, as estenoses biliares intra-hepáticas focais (FIHS) são mais comumente encontradas incidentalmente na prática clínica. Atualmente não se sabe qual é o seu manejo correto e em que porcentagem podem abrigar alterações pré-neoplásicas (como BillN) ou malignidade²⁰. Devido ao aumento concomitante de colangiocarcinoma intra-hepático nos países ocidentais, seria útil entender a história natural da FIHS, pois podem representar uma manifestação radiológica de doença pré-maligna de base: nessa perspectiva, o tratamento ideal poderia ser procedimento cirúrgico precoce para prevenir o colangiocarcinoma^{3,18}.

O colangiocarcinoma é a neoplasia maligna mais comum das vias biliares, com prognóstico desfavorável bem conhecido. Atualmente, a cirurgia é a forma única tratamento curativo potencial, mas, infelizmente, a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágio tardio ou é considerada irressecável durante a laparotomia exploradora². Curiosamente, durante as últimas três décadas, a incidência do subtipo intra-hepático de colangiocarcinoma aumentou na Europa Ocidental¹⁸.

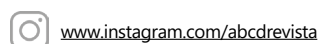
O colangiocarcinoma dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos é conhecido por se desenvolver por meio de uma sequência de carcinogênese em várias etapas, incluindo neoplasia intraepitelial biliar. BillN é caracterizado por um crescimento plano ou micropapilar do epitélio biliar atípico.

Em 2007 Zen et al²¹ relataram os resultados do consenso internacional sobre seus critérios diagnósticos e classificação.

Nos últimos 20 anos, patologistas identificaram dois principais precursores do colangiocarcinoma invasivo, a saber, BillN e neoplasia papilar intraductal do ducto biliar, ambos atualmente incluídos na classificação da OMS de tumores do sistema digestivo¹⁰. Como esperado, BillN e neoplasia papilar intraductal foram identificados nas vias biliares de pacientes que sofrem de colangite esclerosante primária, cisto de colédoco e hepatolitíase, todos fatores de risco bem conhecidos para colangiocarcinoma. Em 2006, Zen et al²² relataram uma série de 110 pacientes com neoplasia biliar associada à hepatolitíase, diferenciando os casos de BillN e neoplasia papilar intraductal pela coloração imunoistoquímica com citoqueratina e mucina; nessa série, colangiocarcinomas decorrentes de BillN desenvolveram adenocarcinoma tubular, enquanto aqueles decorrentes de neoplasia papilar intraductal desenvolveram carcinomas tubulares ou coloides; além disso, esses últimos pareciam ter melhor sobrevida¹⁶. Em relação à diferença nas vias tumorigênicas, as lesões de BillN parecem ter maior expressão da proteína core da mucina MUC 1, provavelmente favorecendo fenótipo mais invasivo em relação aos colangiocarcinomas portadores da forma IPNB². Além disso, muitos estudos supõem que BillN e IPNB são contrapartes biliares da neoplasia intraepitelial pancreática neoplasia papilar intraductal e neoplasia mucinosa papilar intraductal da neoplasia papilar intraductal do pâncreas^{8,11,13}.

Estritamente relacionado ao tema das lesões pré-neoplásicas do colangiocarcinoma, atualmente na prática clínica outra questão está surgindo a respeito das estenoses biliares intra-hepáticas focais indeterminadas.

Uma avaliação diagnóstica adequada é de suma importância, porque atualmente é desconhecida a história natural dos FIHS e se eles podem abrigar malignidade ou lesões pré-neoplásicas²⁰. Com base na acessibilidade da árvore biliar e no local da lesão, as estenoses biliares podem ser avaliadas



Trabalho realizado no¹General and Oncologic Surgery Unit, Morgagni-Pierantoni Hospital, AUSL Romagna, Forlì, Italy; ²Gastroenterology and Digestive Endoscopy Unit, Morgagni-Pierantoni Hospital, AUSL Romagna, Forlì, Italy; ³Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum, University of Bologna, Bologna, Italy.

Como citar esse artigo: La Barba G, Pacilio CA, Binda C, Fappiano F, Fabbri C, Ercolani G. Arq Bras Cir Dig. 2021(3):e1613. <https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1613>

Correspondência:
Carlo Alberto Pacilio
Email: carloalberto.pacilio@auslromagna.it

Fonte de financiamento: Nenhum.
Conflito de interesses: Nenhum.
Recebido 20/02/2020
Aceito 27/04/2021

por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica ou colangiografia trans-hepática percutânea. Ambas as técnicas permitem a amostragem das estenoses e a colocação do stent biliar terapêutico. No entanto, a citologia de escovação biliar, conforme relatado por Trikudanathan et al.¹⁷ em uma metanálise recente, tem sensibilidade baixa (não superior a 43%) na detecção de colangiocarcinoma em pacientes com colangite esclerosante primária. Os mesmos autores, em outra metanálise, relataram que a hibridização fluorescente in situ (FISH) foi capaz de aumentar a sensibilidade em até 68%¹².

Outra técnica relatada na avaliação de lesões biliares indeterminadas é a colangioscopia oral de operador único SpyGlass^{4,9}. Woo et al.¹⁹ relataram que a acurácia geral da avaliação visual do SpyGlass e da biópsia do SpyBite para o diagnóstico de malignidade foi de 96,7% e 73,6%, respectivamente. Resultados semelhantes foram obtidos em um grande estudo multicêntrico prospectivo japonês (95,5% e 70,7%)⁷. Curiosamente, este estudo relatou 10 casos de lesões biliares indeterminadas intra-hepáticas, nos quais os valores de acurácia diminuíram (80% e 83,3%). Uma recente metanálise de Sun et al.¹⁵, considerando a utilidade dessa ferramenta diagnóstica na determinação de malignidade em lesões biliares, relatou sensibilidade e especificidade da avaliação visual e biópsia visualmente guiada de 90-87% e 69-98%, respectivamente. Atualmente, nenhum estudo demonstrou a capacidade da tomografia computadorizada ou da MRCP, bem como do ultrassom endoscópico ou intraductal, para diferenciar estenoses intra-hepáticas benignas de malignas.

Em relação ao tratamento, devido à possibilidade indefinida de FIHS abrigar malignidade, tem sido defendido que a estenose deve ser ressecada sempre que, durante a investigação diagnóstica, houver suspeita ou constatação de um diagnóstico de malignidade. Ye et al.²⁰, em sua revisão, propuseram um algoritmo de tratamento interessante para FIHS: após investigação diagnóstica de dois níveis, baseada em ferramentas diagnósticas não invasivas e invasivas, em caso de suposta estenose benigna, a colangioscopia com ou sem biópsia deve ser executada. Se uma estenose benigna for confirmada, o tratamento deve ser reservado apenas para pacientes sintomáticos e pode ser cirúrgico ou não cirúrgico (endoscópico, percutâneo). Em relação à técnica cirúrgica, na última década, temos auxiliado na disseminação da ressecção hepática laparoscópica em todo o mundo¹ e vários casos de ressecção hepática laparoscópica para dilatação do ducto biliar intra-hepático com hepatolitíase associada, uma condição bastante semelhante à FIHS, foram descritos^{5,6,15}. Em nosso centro, realizamos em 2019 dois casos de estenose do ducto biliar esquerdo submetidos à hepatectomia laparoscópica esquerda com diagnóstico final de Bill^{10,20}. Em uma série coreana retrospectiva envolvendo 24 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica para dilatação do ducto biliar sem massa demonstrável na imagem pré-operatória, Kim et al.⁷ encontraram em metade dos pacientes (n=12) malignidade na patologia final. Do ponto de vista morfológico, esses pacientes, em comparação com aqueles com estenose biliar benigna, apresentaram espessamento da parede do ducto biliar ≥ 5 mm e linfonodomegalia regional na TC, corte abrupto e separação do ducto biliar no colangiograma. A série prospectiva de Seo et al.¹⁴ sobre colangioscopia trans-hepática percutânea incluiu 17 pacientes com FIHS sem cálculos: um diagnóstico histopatológico foi obtido em todos os pacientes (9 adenocarcinomas, 1 carcinoma de células escamosas, 2 carcinomas hepatocelulares, 2 adenomas e 3 estenoses benignas). Dos nove com adenocarcinoma de ducto biliar, oito foram submetidos à cirurgia e ressecção curativa foi possível em sete pacientes. Curiosamente, cinco pacientes tinham câncer de ducto biliar em estágio inicial em que a invasão do câncer foi limitada à mucosa ou camada fibromuscular e não houve evidência de metástase em linfonodos.

CONCLUSÃO

É discutido o fato de que o FIHS pode abrigar lesões pré-neoplásicas (BillN). A investigação diagnóstica muitas vezes é inconclusiva para descartar malignidade, mas na literatura a colangioscopia com biópsia surge como técnica promissora para superar esse problema, mesmo que não seja amplamente difundida e disponível em todos os centros, pois merece treinamento e equipamento específicos. Sempre que a suspeita de malignidade é moderada a alta, acreditamos que a cirurgia se justifica plenamente, pois pode representar uma forma de tratamento preventivo do colangiocarcinoma. A ressecção hepática minimamente invasiva neste cenário pode representar a escolha ideal. Como evidências de alto nível neste tópico ainda estão faltando na literatura, há necessidade de registros nacionais e internacionais para abordar a questão do diagnóstico e tratamento de estenoses intra-hepáticas focais indeterminadas.

REFERÊNCIAS

1. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Ann Surg.* 2018;268(1):11-18. doi: 10.1097/SLA.0000000000002524.
2. Bickenbach K, Galka E, Roggin KK. Molecular mechanisms of cholangiocarcinogenesis: are biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasms of the bile duct precursors to cholangiocarcinoma? *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18(2):215-24. vii. doi: 10.1016/j.soc.2008.12.001.
3. Blehacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver.* 2017;11(1):13-26. doi: 10.5009/gnl15568.
4. Brunaldi VO, Brunaldi JE, Vollet-Filho JD, Brunaldi MO, Ardengh JC, Bagnato VS, Dos-Santos JS, Kemp R. Photodynamic therapy of extrahepatic cholangiocarcinoma using digital cholangioscopy. *Arq Bras Cir Dig.* 2020;33(1):e1490. doi:10.1590/0102-672020190001e1490
5. Cai X, Wang Y, Yu H, Liang X, Peng S. Laparoscopic hepatectomy for hepatolithiasis: a feasibility and safety study in 29 patients. *Surg Endosc.* 2007;21(7):1074-8. doi: 10.1007/s00464-007-9306-9.
6. Dagher I, Diop PS, Lainas P, Carloni A, Franco D. Laparoscopic liver resection for localized primary intrahepatic bile duct dilatation. *Am J Surg.* 2010;199(1):131-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.12.027.
7. Kim HJ, Lee KT, Kim SH, Lee JK, Lim JH, Paik SW, Rhee JC. Differential diagnosis of intrahepatic bile duct dilatation without demonstrable mass on ultrasonography or CT: benign versus malignancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(11):1287-92. doi: 10.1046/j.1440-1746.2003.03169.x.
8. Klöppel G, Kosmahl M. Is the intraductal papillary mucinous neoplasia of the biliary tract a counterpart of pancreatic papillary mucinous neoplasm? *J Hepatol.* 2006;44(2):249-50. doi: 10.1016/j.jhep.2005.11.035.
9. Kurihara T, Yasuda I, Isayama H, Tsuyuguchi T, Yamaguchi T, Kawabe K, Okabe Y, Hanada K, Hayashi T, Ohtsuka T, et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography in biliopancreatic diseases: Prospective multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol.* 2016;22(5):1891-901. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1891.
10. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975.
11. Nakanuma Y, Kakuda Y, Uesaka K. Characterization of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct with Respect to the Histopathologic Similarities to Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Gut Liver.* 2019;13(6):617-627. doi: 10.5009/gnl18476.

12. Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, Vargo JJ, Parsi MA. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(6):943-950.e3. doi: 10.1016/j.gie.2013.11.001.
13. Rocha FG, Lee H, Katabi N, DeMatteo RP, Fong Y, D'Angelica M, Allen PJ, Klimstra DS, Jarnagin WR. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? *Hepatology.* 2012;56(4):1352-60. doi: 10.1002/hep.25786.
14. Seo DW, Kim MH, Lee SK, Myung SJ, Kang GH, Ha HK, Suh DJ, Min YI. Usefulness of cholangioscopy in patients with focal stricture of the intrahepatic duct unrelated to intrahepatic stones. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(2):204-9. doi: 10.1016/s0016-5107(99)70487-6.
15. Sun X, Zhou Z, Tian J, Wang Z, Huang Q, Fan K, Mao Y, Sun G, Yang Y. Is single-operator peroral cholangioscopy a useful tool for the diagnosis of indeterminate biliary lesion? A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(1):79-87. doi: 10.1016/j.gie.2014.12.021.
16. Tajima Y, Kuroki T, Fukuda K, Tsuneoka N, Furui J, Kanematsu T. An intraductal papillary component is associated with prolonged survival after hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2004;91(1):99-104. doi: 10.1002/bjs.4366.
17. Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, Vargo JJ, Parsi MA. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(5):783-9. doi: 10.1016/j.gie.2013.09.015.
18. Witjes CD, Karim-Kos HE, Visser O, de Vries E, IJzermans JN, de Man RA, Coebergh JW, Verhoef C. Intrahepatic cholangiocarcinoma in a low endemic area: rising incidence and improved survival. *HPB (Oxford).* 2012;14(11):777-81. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00536.x.
19. Woo YS, Lee JK, Oh SH, Kim MJ, Jung JG, Lee KH, Lee KT. Role of SpyGlass peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions. *Dig Dis Sci.* 2014;59(10):2565-70. doi: 10.1007/s10620-014-3171-x.
20. Yeo D, Perini MV, Muralidharan V, Christophi C. Focal intrahepatic strictures: a review of diagnosis and management. *HPB (Oxford).* 2012;14(7):425-34. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00481.x.
21. Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, Colombari R, Ferrell L, Haga H, Hong SM, Hytiroglou P, Klöppel G, Lauwers GY, et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol.* 2007;20(6):701-9. doi: 10.1038/modpathol.3800788.
22. Zen Y, Sasaki M, Fujii T, Chen TC, Chen MF, Yeh TS, Jan YY, Huang SF, Nimura Y, Nakanuma Y. Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct--an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. *J Hepatol.* 2006;44(2):350-8. doi: 10.1016/j.jhep.2005.09.025.