

# Revista Portuguesa de

# irurgia

II Série • N.º 23 • Dezembro 2012



# Colangiocarcinoma Intra-Hepático

## Intrahepatic Colangiocarcinoma

*Francisco Castro Sousa<sup>1</sup>, Edgar Tavares da Silva<sup>2</sup>, José Guilherme Tralhão<sup>3</sup>,  
Beatriz Costa<sup>4</sup>, Mónica Martins<sup>5</sup>, Marco Seródio<sup>6</sup>, Ricardo Martins<sup>7</sup>*

<sup>1</sup> Professor Catedrático de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Director de Serviço,

<sup>2</sup> Interno do Internato da Especialidade de Urologia, <sup>3</sup> Prof. Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Assistente Hospitalar de Cirurgia, <sup>4</sup> Assistente Convidada da Clínica Universitária de Cirurgia III,

Assistente Graduada de Cirurgia, <sup>5</sup> Assistente Hospitalar de Cirurgia,

<sup>6,7</sup> Interno da Especialidade de Cirurgia Geral

Serviço de Cirurgia A

HUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

### RESUMO

**Introdução:** o colangiocarcinoma intra-hepático (CCIhp) é um tumor maligno raro, normalmente diagnosticado num estadio avançado. São objectivos deste estudo avaliar os resultados da terapêutica do CCIhp e os factores prognósticos com significado estatístico na sobrevida de doentes com esta entidade nosológica tratados no nosso Serviço. **Material e métodos:** Vinte e um doentes submetidos a tratamento por CCIhp nos últimos anos, dos quais onze foram operados com intuítos curativos: quatro hepatectomias esquerdas, duas hepatectomias esquerdas alargadas aos segmentos V e VIII, duas hepatectomias direitas, duas bissegmentectomias e uma trisegmentectomia. **Resultados:** a mortalidade per-operatória foi de 0% e a pós-operatória (três meses) de 6%. As sobrevidas cumulativas aos 5 anos foram de 14% no total da população, 26% nos doentes submetidos a cirurgia com intuítos curativos e 26% para a sobrevida cumulativa livre de doença. Observou-se recidiva tumoral hepática em cinco doentes, a qual ocorreu aos  $1,09 \pm 0,82$  anos (limites: 0,24-2,08). Os factores que influenciaram a sobrevida da globalidade dos doentes foram o tratamento cirúrgico com intuítos curativos ( $p=0,028$ ), a presença de invasão vascular ( $p=0,002$ ) e o valor da fosfatase alcalina no momento do diagnóstico ( $p=0,044$ ). Entre os doentes operados com intuítos curativos, a presença de invasão vascular influenciou a sobrevida global ( $p=0,025$ ) e a sobrevida livre de doença ( $p=0,002$ ). **Conclusões:** A ressecção cirúrgica com intuítos curativos aumentou, de forma estatisticamente significativa, a sobrevida dos doentes com CCIhp. No entanto, sendo o diagnóstico geralmente tardio, apenas uma pequena percentagem destes doentes pode beneficiar deste tratamento.

*Palavras-chave:* Colangiocarcinoma intrahepático; factores prognósticos; tratamento.

### ABSTRACT

**Introduction:** intrahepatic cholangiocarcinoma (CCIhp) is a rare malignant tumor usually diagnosed at an advanced stage. This study intends to assess the treatment results of CCIhp and to define the prognostic factors of survival in treated at our department. **Material and methods:** Twenty-one patients undergoing treatment for CCIhp in recent years, of which eleven were operated with curative intent: four left hepatectomies, two left hepatectomies extended to segments V and VIII, two right hepatectomies, two bissegmentectomies and a trisegmentectomy. **Results:** Perioperative mortality was 0%, postoperative (three months) 6%. The cumulative survival rates at 5 years were 14% in the total population, 26% in patients who underwent curative surgery and 26% for the disease free cumulative survival. There was recurrence in five patients, which was diagnosed at  $1.09 \pm 0.82$  years (range: 0.24 to 2.08). Factors



that influenced the overall survival of patients were surgery with curative intent ( $p=0.028$ ), presence of vascular invasion ( $p=0.002$ ) and alkaline phosphatase at diagnosis ( $p=0.044$ ). Among patients operated with curative intentions, the presence of vascular invasion influenced overall survival ( $p=0.025$ ) and disease-free survival ( $p=0.002$ ). **Conclusions:** Surgical treatment with curative intent was the only one who enhanced survival of patients with CCIhp. However, as the diagnosis is usually late, only a small percentage of these patients may benefit from this treatment.

*Keywords: Intrahepatic cholangiocarcinoma; prognostic factors; treatment.*

## INTRODUÇÃO

O colangiocarcinoma é um tumor com origem nas células do epitélio que reveste os ductos biliares, que representa 2% das neoplasias humanas [1] e 3% dos tumores do tracto gastrointestinal [2]. De acordo com a sua localização, classifica-se em intra-hepático, hilar e extra-hepático, sendo o primeiro tipo o mais raro [1]. Apesar de raro, o colangiocarcinoma intrahepático (CCIhp) é o segundo tumor maligno primitivo mais frequente do fígado, representando entre 5% a 20% das neoplasias hepáticas [2]. A sua incidência e mortalidade têm vindo a aumentar e alguns autores afirmam que é o tumor maligno com a segunda maior taxa de crescimento nos últimos anos; o que contrasta com a progressiva diminuição das localizações extrahepáticas [3].

É particularmente difícil realizar um diagnóstico precoce desta neoplasia, pois é clinicamente silencioso ou apresenta uma clínica inespecífica em fases iniciais [3]. Apenas uma minoria dos doentes apresenta factores de risco já caracterizados [3] e não existe ainda um marcador de diagnóstico precoce; apesar de alguns grupos defenderem que, em doentes com colangite esclerosante primária, o doseamento do CA19.9 pode assumir relevância no diagnóstico [3].

O tratamento cirúrgico é o único que se tem revelado capaz de aumentar, de forma consistente, a sobrevida ou inclusivé, curar os doentes com CCIhp [3]. No entanto, na maioria dos casos, o diagnóstico é tardio, impedindo a realização de uma intervenção cirúrgica curativa [3], caracterizada pela presença de margens livres e ausência de invasão vascular venosa ou linfá-

tica [4]. Deste modo e apesar dos avanços da técnica cirúrgica, a recidiva tumoral após tratamento cirúrgico é frequente e as taxas de sobrevida são baixas [4].

Com efeito não existe nenhum tratamento curativo consensualmente aceite como alternativo à cirurgia [3]. Várias modalidades paliativas têm, contudo, sido estudadas com o objectivo de avaliar os ganhos obtidos em termos de qualidade de vida e de sobrevida. A quimioterapia não tem permitido alcançar resultados animadores. Os primeiros protocolos, usando o 5-fluorouracil, condicionaram benefícios reduzidos e determinaram efeitos secundários relevantes. Novos esquemas usando gemcitabina isolada ou combinada com derivados da platina, administrados por via sistémica ou intraarterial, têm melhor tolerância e permitiram obter resultados mais animadores [5].

A combinação dum diagnóstico habitualmente tardio com a ausência de alternativas ao tratamento cirúrgico faz com que o CCIhp seja habitualmente considerado um tumor com mau prognóstico. Acresce, também, que, em situações de doença avançada, a sobrevida dos doentes operados não difere, de forma significativa, da que se observa em doentes tratados paliativamente [6]. O conhecimento dos factores prognósticos que influenciam os resultados do tratamento cirúrgico assume assim particular relevância, permitindo distinguir os casos que beneficiam desse tratamento, daqueles em que a exérese cirúrgica pode resultar em perda de qualidade de vida para o doente.

O presente trabalho tem por objectivos avaliar os resultados do tratamento do CCIhp e determinar quais os factores prognósticos da sobrevida em doentes tratados no nosso Serviço.



## MATERIAL E MÉTODOS

Vinte e um doentes com CCIhp foram tratados no Serviço de Cirurgia III dos HUC (agora incluídos no CHUC), entre Janeiro de 1990 e Novembro de 2010. Neste estudo entendemos como CCIhp os tumores com origem no epitélio da árvore biliar intrahepática de 2ª ordem ou inferior.

A população em estudo incluiu oito mulheres (38,1%) e treze homens (61,9%), com a idade média de 64,8±12,5 anos (limites: 39-84); sendo de 60,9±13,0 anos (limites: 39-84) nos homens e de 71,3±8,9 anos (limites: 59-81) nas mulheres.

Em quinze doentes os tumores eram sintomáticos e, em dois, o diagnóstico resultou da realização de exames complementares motivados por outras causas. Nos restantes quatro casos não existem dados fiáveis relativos à semiologia da doença. O sintoma mais frequente foi dor abdominal (11 doentes), seguida de anorexia (2 doentes) e náuseas (1 doente). A icterícia foi o sinal mais frequente (5 doentes), seguida de massa abdominal palpável (1 doente). Sublinhe-se que quatro doentes apresentavam um factor de risco para CCIhp: doença hepática crónica de causa alcoólica.

No quadro I encontram-se detalhados os resultados dos exames biológicos no momento do diagnóstico.

Relativamente aos marcadores tumorais, o CA19.9 foi o que, mais frequentemente, apresentou valores elevados; embora, em cinco casos, os seus valores fossem normais. O CEA apresentou valores anormais em seis pacientes.

Quanto à classificação de Child-Pugh, quatro doentes encontravam-se no estágio B e doze no estágio A. Relativamente à classificação MELD a média foi de 10,94±4,89 (limites: 6 a 22).

No que respeita aos exames imagiológicos, dez doentes realizaram uma ecografia e 16 uma tomografia computadorizada (TAC) abdominal. Foram ainda efectuados os seguintes exames complementares de diagnóstico: CPRM (n=12), TAC torácica (n=8), angiografia do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior (n=3) e PET (n=1). Em dez doentes foram realizadas biópsias do tumor (guiadas por ecografia ou TAC) previamente ao tratamento.

Quadro I – Valores laboratoriais observados nos doentes com CCIhp no momento do diagnóstico

	Média ± DP (n)
Bilirrubina	3,87 ± 6,4 mg/dL (n=21)
Bilirrubina directa	2,3 ± 4,0 mg/dL (n=17)
Proteínas totais	6,8 ± 0,9 g/dL (n=20)
Albuminémia	3,9 ± 0,8 g/dL (n=20)
TGO	67,4 ± 74,1 U/L (n=21)
TGP	61,4 ± 77,7 U/L (n=21)
GGT	227,0 ± 160,7 U/L (n=21)
Fosfatase alcalina	236,2 ± 195,2 U/L (n=21)
LDH	397,5 ± 337,4 U/L (n=19)
Creatininémia	0,84 ± 0,28 mg/dL (n=21)
Na <sup>+</sup>	136,8 ± 3,3 mmol/L (n=21)
K <sup>+</sup>	4,3 ± 0,5 mmol/L (n=21)
Protrombinémia	83,1 ± 16,9% (n=20)
Plaquetas	246.480 ± 90.956/μL (n=21)
INR	1,20 ± 0,20 (n=17)

Em treze casos existia um nódulo único, um doente apresentava duas lesões e em quatro existiam mais de três tumorações; o tamanho médio da lesão de maiores dimensões era de 6,9±4,0 cm (limites: 1,8 a 13,7 cm). Em seis casos o tumor situava-se no lobo esquerdo, noutros seis no lobo direito e nos restantes era bilobar e/ou multifocal.

Dos vinte e um doentes estudados a lesão foi considerada irressuscável em seis, nos quais se optou pelo tratamento médico. Quinze doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico: em onze a intervenção teve intuídos curativos e em quatro foi considerada paliativa. Os registos indicam um tempo médio de internamento no pós-operatório de 15,8±11,1 dias (limites: 4-43). O quadro II resume as intervenções cirúrgicas realizadas.

Em dez casos o tratamento foi paliativo: quatro doentes receberam tratamento médico de suporte,



Quadro II – Intervenções cirúrgicas realizadas em doentes com CCIhp (n=15)

<b>Com intuito Curativo (n = 11):</b>	<b>n</b>
Hepatectomia esquerda	6
Hepatectomia esquerda alargada aos segmentos V e VIII	2
Hepatectomia direita	2
Trisegmentectomia (segmentos IV, V e VI)	1
Bissegmentectomia	2
Segmentos IV e V	1
Segmentos IV e VI	1
<b>Paliativas (n=4)</b>	<b>n</b>
Hepatectomia esquerda alargada aos segmentos V e VIII com colangiojejunostomia em Y de Roux	1
Termoablação de tumor hepático + Gastroenterostomia + Colocação de catéter na artéria hepática + Biópsia dos Segmentos IV e V e de gânglio do hilo hepático	1
Metastesectomia com Segmentectomias III e IVB	1
Hepatectomia direita + subsegmentectomia IVA + Subsegmentectomia IIB + Linfadenectomia do pedículo hepático	1

um doente foi submetido a quimioembolização seguida de quimioterapia segundo o esquema GEMOX (Gemcitabina e Oxaliplatina); num outro paciente foi colocada uma prótese biliar por via endoscópica. Nos restantes quatro casos foram efectuadas cirurgias paliativas

Foi realizada quimioterapia em três doentes: em dois foi utilizada gemcitabina e oxaliplatina (GEMOX) e no terceiro gemcitabina associada a cisplatina e metilprednisolona (GEM-P).

O estudo histopatológico das peças operatórias permitiu verificar que as margens cirúrgicas estavam invadidas em dois doentes.

Os tumores operados foram classificados como bem diferenciados em quatro casos, como moderadamente diferenciados em cinco e como pouco diferenciado num. Foi também possível verificar que em oito casos existia invasão vascular tumoral; que, em quatro, era acompanhada por invasão perineural.

Por último, em três casos encontraram-se alterações da estrutura microscópica do parênquima hepático, características de doença hepática crónica de causa

alcoólica. Nos restantes o parênquima hepático foi considerado normal.

As consultas de catamene nos doentes submetidos a tratamento curativo realizaram-se de três em três meses nos primeiros dois anos, de seis em seis até aos cinco anos e, posteriormente, com peridiodicidade anual. Na consulta realizou-se, de forma sistemática, um exame clínico detalhado e requisitaram-se exames complementares de diagnóstico: hemograma, bioquímica, marcadores tumorais (CEA, CA 19.9 e  $\alpha$ -FP), ecografia abdominal e/ou TAC tóraco-abdominal.

As curvas de sobrevida foram calculadas de acordo com o método de Kaplan-Meier e na análise estatística usaram-se correlações bivariadas de Pearson para identificar os factores prognósticos de sobrevida. Os factores significativos foram estudados segundo uma regressão linear de forma a avaliar a influência do factor de forma independente. Neste trabalho utilizou-se o programa de análise estatística SPSS versão 17.0 e considerámos significativos valores de  $p < 0,05$ .

Para estudo dos factores prognósticos da sobrevida analisou-se o total da população e o subgrupo dos



doentes submetidos a tratamento cirúrgico curativo. Entendeu-se por sobrevida global o período de tempo decorrido entre a data da intervenção cirúrgica com intuítos curativos e a morte do doente; ou a data do fim deste estudo. Designou-se como sobrevida sem recidiva tumoral o período de tempo compreendido entre a data da intervenção cirúrgica com intuítos curativos e a data do diagnóstico da recorrência do tumor.

Foram excluídos da análise estatística os doentes falecidos no período per e pós-operatório. Foram incluídos na mortalidade pós-operatória todos os casos de morte ocorridos nos primeiros 90 dias após o tratamento cirúrgico.

## RESULTADOS

A mortalidade per-operatória foi de 0% e a pós-operatória de 6%; tratou-se dum doente falecido por hemorragia digestiva alta cataclísmica, refractária à terapêutica.

Relativamente à morbidade operatória há a registar cinco casos (31,2%): duas fístulas biliares tratadas medicamente, dois casos de hemorragia digestiva alta por úlcera duodenal sangrante (um caso tratado medicamente e outro submetido a terapêutica cirúrgica que não viria a impedir a morte do doente) e uma colecção subfrénica esquerda drenada por via percutânea guiada por TAC.

A sobrevida média global dos doentes foi de  $1,10 \pm 1,34$  anos (limites: 0,04-5,25), sendo de  $1,70 \pm 1,62$  anos (limites: 0,10-5,25) no grupo de doentes que recebeu tratamento curativo e de  $0,45 \pm 0,38$  anos (limites: 0,04-0,95) nos submetidos a tratamento paliativo.

A sobrevida sem recidiva tumoral foi de  $1,48 \pm 1,65$  anos (limites: 0,10-5,25).

As Figuras 1 a 3 mostram as curvas de sobrevida cumulativa, correspondendo a primeira ao total da população (Figura 1), a segunda ao comparativo dos doentes submetidos a tratamento curativo e paliativo (Figura 2) e a última à sobrevida cumulativa livre de doença (Figura 3).

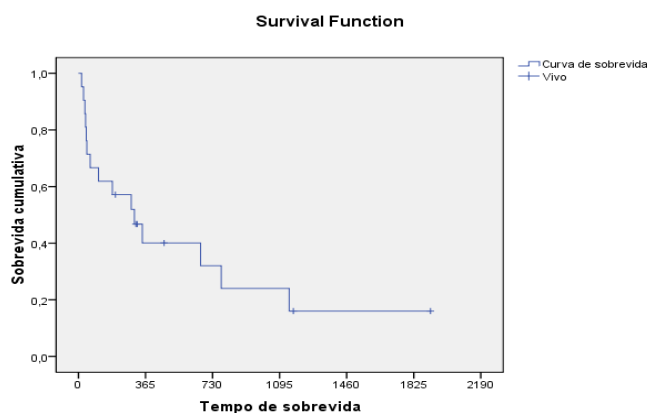


Figura 1 – Curva de sobrevida global de 21 doentes com colangiocarcinoma

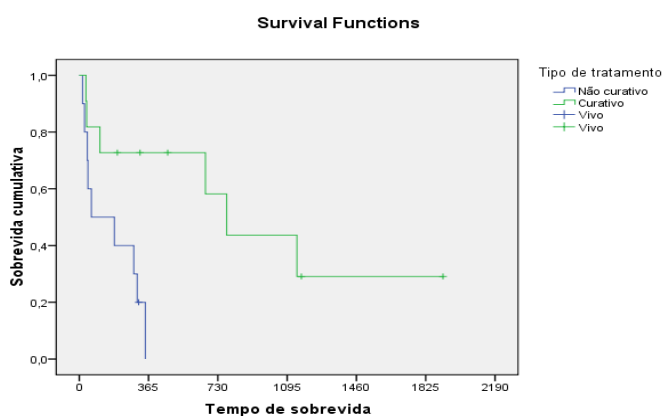


Figura 2 – Curvas de sobrevida global do grupo que recebeu tratamento cirúrgico curativo (n=11) e dos doentes que receberam tratamento paliativo (n=10)

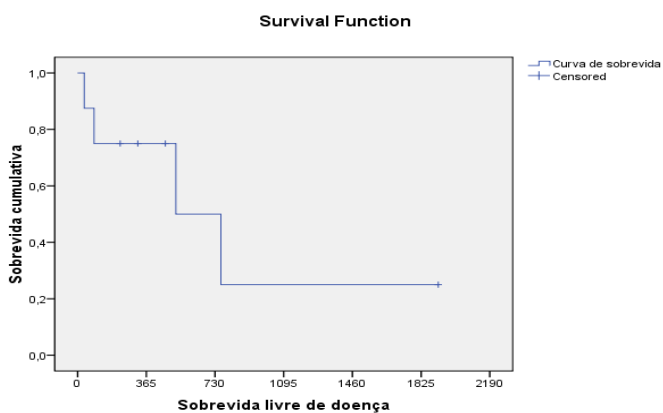


Figura 3 – Curva de sobrevida cumulativa livre de doença após cirurgia de intuítos curativos em 11 doentes com colangiocarcinoma





Nos onze doentes submetidos a uma intervenção cirúrgica com intuítos curativos surgiu recidiva tumoral em cinco,  $1,09 \pm 0,82$  anos após a exérese (limites: 0,24-2,08). A recidiva tumoral manifestou-se no fígado em todos os doentes: num dos casos na margem de ressecção e nos restantes no parênquima hepático restante. Três destes pacientes foram submetidos a tratamento médico, num outro foi colocada uma prótese biliar por via percutânea. Os restantes dois casos fizeram quimioterapia, um com o esquema GEMOX e o outro com o esquema GEM-P. O doente que fez o esquema GEMOX foi re-hepatectomizado.

A sobrevida média após recidiva tumoral foi de  $0,96 \pm 1,16$  anos (limites: 0,06-2,56).

Seis doentes continuavam vivos à data da realização deste estudo, cinco foram perdidos para estudo e dez já faleceram. A morte foi de causa tumoral em nove casos e só num a causa é desconhecida. Os doentes ainda vivos apresentam uma sobrevida média de  $2,00 \pm 1,85$  anos (limites: 0,55-5,25).

O Quadro III sintetiza os resultados da correlação bivariada de Pearson para análise estatística dos factores prognósticos de sobrevida no total da população e no subgrupo tratado curativamente.

Os factores que influenciaram a sobrevida global do total dos doentes com CCIhp foram o tratamento cirúrgico com intuítos curativos ( $p=0,028$ ), a presença de invasão vascular ( $p=0,002$ ) e o valor da fosfatase alcalina no momento do diagnóstico ( $p=0,044$ ).

Entre os doentes operados com intuítos curativos, a presença de invasão vascular influenciou a sobrevida global ( $p=0,025$ ) e a sobrevida livre de doença ( $p=0,002$ ).

Usando a regressão linear nos factores significativos da análise univariada verificou-se que o único factor que se provou poder influenciar a sobrevida de forma independente foi a presença de invasão vascular ( $p=0,010$ ).

## DISCUSSÃO

A sobrevida aos cinco anos dos doentes com CCIhp varia entre os 4% [4] e os 70% [7]. No nosso estudo foi

de 14% no total da população e de 26% no subgrupo tratado com intuítos curativos.

A idade média dos doentes tratados foi  $64,8 \pm 12,5$  anos (limites: 39-84), o que se assemelha dos valores citados noutros estudos [8]. Outros trabalhos, tal como o nosso, não conseguiram pôr em evidência uma associação entre a idade e o prognóstico dos doentes<sup>9</sup>. Na nossa série a distribuição dos doentes segundo o género foi semelhante à da maioria das séries publicadas [3,9] e não teve influência prognóstica.

A ausência de sintomas não se associou a um melhor prognóstico, o que contraria os resultados apresentados por Jan [4]. Embora fosse espectável que o diagnóstico nos doentes assintomáticos aumentasse a probabilidade de se realizar uma intervenção cirúrgica com intuítos curativos, tal não se verificou no nosso estudo.

Recentemente tem-se tentado identificar um marcador que tornasse possível o diagnóstico do CCIh na fase assintomática: CEA, CA19.9, fosfatase alcalina. Segundo Jan [4], o CEA e o CA19.9 poderiam ser usados no diagnóstico precoce em doentes com colangite esclerosante primária; e, embora não os considere úteis para o diagnóstico precoce, o seu valor elevado correlacionar-se-ia com doença irrissecável. Uenishi [9] considera que o CEA, mas não o CA19.9, se associa a um mau prognóstico. Ohtsuka [10] e Huang [11], por seu turno, consideram que seria o CA19.9 que permitiria prever um mau prognóstico. Um conjunto de estudos considera que a presença de mucobilia poderia também ser usada para o diagnóstico precoce, mas apenas em tumores do tipo IG, que a segregariam em maior quantidade [12]. No nosso estudo, o valor da fosfatase alcalina ( $p=0,044$ ) revelou-se um factor prognóstico de sobrevida global na totalidade dos doentes.

Konstadoulakis relacionou a existência de doença hepática de base com a sobrevida dos doentes [13]. O autor concluiu que quanto melhor fosse a função hepática, melhor seria a sobrevida dos doentes; o que também foi observado no presente estudo. Não pusemos também em evidência qualquer relação, com significado estatístico, entre as sobrevidas e as classificações de Child-Pugh e MELD.



Quadro III – Resultados da análise univariada dos factores prognósticos de sobrevida na série global (n=21) e nos doentes submetidos a tratamento cirúrgico com intuítos curativos (n=11)

Factor	População global (n = 21)	Doentes submetidos a tratamento cirúrgico com intuito curativo (n = 11)
Idade	0,103	0,511
Sexo	0,101	0,619
Assintomático	0,635	0,434
Icterícia	0,189	0,614
CEA (ng/mL)	0,196	0,129
CA19,9 (U/mL)	0,111	0,141
AFP (ng/mL)	0,351	0,402
Bilirrubina (mg/dL)	0,245	0,676
Albumina (g/dL)	0,152	0,923
Proteínas totais (g/dL)	0,688	0,382
TGO (U/L)	0,205	0,448
TGP (U/L)	0,415	0,664
GGT (U/L)	0,052	0,192
Fosfatase Alcalina (U/L)	0,044	0,114
Protrombinémia (%)	0,528	0,536
Classificação Child-Pugh	0,315	0,867
Classificação MELD	0,111	0,376
Tratamento cirúrgico curativo	0,028	N.A.
Quimioterapia	0,576	0,784
Cirroze	0,476	0,464
Invasão das margens cirúrgicas	0,228	0,236
Grau de diferenciação	0,339	0,327
Invasão vascular	0,002	0,025
Diâmetro da lesão principal	0,242	0,797

Neste trabalho não se pôs em evidência uma relação com significado estatístico entre o tamanho do tumor, ou o número de nódulos tumorais e a sobrevida. Alguns estudos [8] parecem comprovar uma relação entre o tamanho dos nódulos e a sobrevida enquanto noutras séries tal não aconteceu [14]. Weber

confirmou a existência duma relação entre o tamanho do tumor e a sobrevida livre de doença [15]. Relativamente ao número de lesões tumorais, trabalhos recentes têm permitido correlacionar este parâmetro com a agressividade biológica da neoplasia; e, deste modo, com o prognóstico [16].





Nem todos os estudos têm permitido demonstrar a influência prognóstica do tipo histológico, segundo a classificação do Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ). De acordo com esta classificação, os colangiocarcinomas dividem-se em IG, Formação de Massa (MF) ou Infiltração Periductal (PI). Vários estudos revelam que o tipo IG é o de melhor prognóstico [10], pelo que o tratamento cirúrgico estaria sempre indicado nestes casos [17]. Contudo não existe unanimidade quanto ao tipo histológico com pior prognóstico. Isa [8] defende que o tipo PI representa uma contra-indicação à ressecção. Noutros estudos não se conseguiram encontrar diferenças com significado estatístico entre os diferentes tipos histológicos [18]. Recentemente, Yamamoto [19] e Shimada [20] defenderam que o tipo misto (MF e PI) correspondia ao tipo MF mais avançado, não sendo espectáveis sobrevidas longas neste tipo de tumor. Outros autores têm considerado este tipo misto como o único que seria realmente portador de pior prognóstico [18].

No nosso hospital, a análise histopatológica da peça não classifica os CCIhp segundo os grupos do LCSGJ, mas sim quanto ao grau de diferenciação celular. Neste estudo, essa classificação não teve correlação com a sobrevida dos doentes, o que também foi verificado por outros grupos [8,9].

No que diz respeito às margens cirúrgicas, os resultados não são consensuais. Num estudo de Shimada [21] a invasão da margem de ressecção cirúrgica não representou um factor de prognóstico independente. No entanto, nos casos em que não existam metástases ganglionares, a presença de margens cirúrgicas livres de doença associa-se a uma sobrevida significativamente maior. Segundo o autor, a maioria das recorrências hepáticas da doença ocorrem no fígado remanescente e não na superfície de secção. No entanto, outros autores [22], advogam a excisão com margens alargadas. No nosso estudo, o estado das margens cirúrgicas não influenciou a sobrevida dos doentes e observámos, tal como Shimada, que a maioria das recorrências ocorreu no fígado à distância da superfície de secção cirúrgica.

A importância prognóstica do envolvimento ganglionar não tem gerado polémicas entre os diferentes autores. A maioria dos estudos põe em evidência que a metastização ganglionar é um factor de mau prognóstico [22], embora não incompatível com sobrevidas prolongadas; havendo casos relatados na literatura de doentes que sobreviveram mais de cinco anos [15]. No que respeita à indicação para a realização de cirurgia curativa, alguns autores vêem na presença de adenopatias um sinal de doença disseminada e, em consequência, de incurabilidade [23]; outros, defendem que os tumores com metástases ganglionares têm um comportamento particularmente agressivo [8]; Ohtsuka [10] descreveu sobrevidas de mais de três anos em doentes com metástases ganglionares em que associaram à hepatectomia uma linfadenectomia alargada ao tronco celíaco. Nakagawa demonstrou que a linfadenectomia dos grupos ganglionares N1 e N2, em doentes com menos de dois gânglios invadidos, aumentou a sobrevida [24]. Segundo o mesmo autor, a presença de múltiplas lesões primárias ou de três ou mais gânglios invadidos seria sinal de elevado potencial metastático; pelo que estes doentes não deveriam ser submetidos a tratamento cirúrgico com fins curativos. Recentemente, Shimada analisou o eventual interesse da linfadenectomia em doentes N0 e concluiu que esta não seria vantajosa [20]. Isa defende que as metástases ganglionares e o tipo histológico indicam, não só a extensão tumoral mas, sobretudo, a agressividade da neoplasia [8].

No estudo por nós realizado não foi possível obter dados fiáveis relativos ao envolvimento ganglionar. Já relativamente à invasão vascular, foi possível verificar que se associou a um pior prognóstico. O que representa um tema de discussão actual já que se encontram publicados estudos com resultados no mesmo sentido [15,25] e em sentido contrário [8].

A cirurgia de intuito curativo é, segundo os resultados do nosso trabalho, um factor prognóstico com significado estatístico, associando-se a um aumento da sobrevida de forma não independente. A maioria dos estudos publicados demonstrou que a possibilidade de realizar uma intervenção curativa representa



um factor prognóstico favorável de sobrevida [10,12,15]. Contudo todas as publicações são consensuais ao afirmar que o problema principal reside na reduzida percentagem de doentes que pode ser submetida a uma intervenção cirúrgica curativa. No nosso estudo, 52,4% dos doentes foram submetidos a uma hepatectomia com intenção curativa; percentagem aliás idêntica à referida noutras séries [14,18].

As vantagens da utilização duma quimioterapia neoadjuvante, adjuvante ou paliativa representam um tema ainda muito controverso. Dados recentes parecem demonstrar uma eficácia significativa, embora modesta, da quimioterapia paliativa [26]. Teriam especial vantagem os esquemas utilizando gemcitabina, ou gemcitabina com derivados da platina [26,27]. Entre estes últimos há quem defenda o esquema de associação da gemcitabina com cisplatina [28] e os favoráveis à gemcitabina com oxaliplatina pela sua melhor tolerância, menor toxicidade sistémica e permitirem obter taxas de resposta e tempos de sobrevidas semelhantes [26]. Existem, também, estudos promissores de quimioterapia intra-arterial utilizando estes protocolos [29], com respostas de 30-40% e menos efeitos secundários [5]. No nosso trabalho três doentes foram submetidos a quimioterapia paliativa.

## CONCLUSÕES

Este trabalho demonstrou que a cirurgia de intuítos curativos aumentou significativamente a sobrevida dos doentes com CCIhp tratados no nosso Serviço. No entanto, na maioria dos casos, o diagnóstico do CCIhp é apenas realizado numa fase avançada da doença, o que limita as indicações deste tratamento. A presença de invasão vascular e o valor da fosfatase alcalina no momento do diagnóstico assumiram valor prognóstico na sobrevida global dos doentes. Entre os doentes operados com intuítos curativos, a presença de invasão vascular influenciou a sobrevida global e a sobrevida livre de doença. Factores prognósticos consensuais na literatura, como o tipo histológico e a invasão ganglionar, não puderam ser avaliados no presente trabalho.

O futuro da abordagem terapêutica do CCIhp passará assim, na nossa opinião, pela identificação de marcadores de diagnóstico precoce e pelo desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Novos estudos sobre os factores prognósticos dos doentes com CCIhp tornarão possível, porventura, seleccionar, objectivamente, quais os casos que poderão beneficiar dum tratamento cirúrgico curativo; e, também, aqueles em que uma tentativa de ressecção não se justifica.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Dreyer C, Le Tourneau C, Faivre S, et al. Cholangiocarcinomes: épidémiologie et prise en charge globale. *Rev. Med. Interne.* 2008;29:642-651.
2. Shimoda M, Kubota K. Multi-disciplinary treatment for cholangiocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007;13:1500-1504.
3. Hammill Cw, Wong Ll. Intrahepatic cholangiocarcinoma: a malignancy of increasing importance. *J Am Coll Surg.* 2008;4:594-603.
4. Jan Y-Y, Yeh C-N, Yeh T-S, Chen T-C. Prognostic analysis of surgical treatment of peripheral cholangiocarcinoma: two decades of experience at Chang Gung Memorial Hospital. *World J Gastroenterol.* 2005;11:1779-1784.
5. Kirchoff T, Zender L, Merkesdal S, et al. Initial experience from a combination of systemic and regional chemotherapy in the treatment of patients with nonresectable cholangiocellular carcinoma in the liver. *World J Gastroenterol.* 2005;11:1091-1095.
6. Khan Sa, Thomas Hc, Davidson Br, Taylor-Robinson Sd. Cholangiocarcinoma. *The Lancet.* 2005;366:1303-1314.
7. Forsmo Hm, Horn A, Viste A, Hoem D, Øvrebo K. Survival and an overview of decision-making in patients with cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008;7:412-417.
8. Isa T, Kusano T, Shimoji H, Takeshima Y, Muto Y, Fukukawa M. Predictive factors for long-term survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg.* 2001;181:507-511.
9. Uenishi T, Hirohashi K, Kubo S, Yamamoto T, Yamazaki O, Kinoshita H. Clinicopathological factors predicting outcome after resection of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. 2001;88:969-974.
10. Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, et al. Results of surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma and clinicopathological factors influencing survival. *Br J Surg.* 2002;89:1525-1531.



11. Huang JI, Biehl Tr, Lee Ft, Zimmer Pw, Ryan Ja. Outcomes after resection of cholangiocellular carcinoma. *Am J Surg.* 2004;187:612-617.
12. Jan Y-Y, Yeh C-N, Yeh T-S, Tsann-Long H, Chen M-F. Clinicopathological factors predicting long-term overall survival after hepatectomy for peripheral cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2005;29:894-898.
13. Konstadoulakis Mm, Roayaie S, Gomatos Ip, et al. Fifteen-year, single-center experience with the surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: operative results and long-term outcome. *Surgery.* 2008;143:366-374.
14. Lang H, Sotiropoulos Gc, Sgourakis G, et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg.* Feb 2009;208(2):218-228.
15. Weber Sm, Jarnagin Wr, Klimstra D, Dematteo Rp, Fong Y, Blumgart Lh. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Resectability, Recurrence Pattern, and Outcomes. *J Am Coll Surg.* 2001;193:384-391.
16. Saiura A, Yamamoto J, Kokudo N, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of 44 consecutive resected cases including 5 cases with repeat resections. *Am J Surg.* 2009.
17. Yeh C-N, Jan Y-Y, Yeh T-S, Hwang T-L, Chen M-F. Hepatic resection of the intraductal papillary type of peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:606-611.
18. Yamamoto M, Takasaki K, Yoshikawa T, Ueno K, Nakano M. Does gross appearance indicate prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma? *J Surg Oncol.* 1998;69:162-167.
19. Yamamoto Y, Shimada K, Sakamoto Y, et al. Clinicopathological characteristics of intrahepatic cholangiocellular carcinoma presenting intrahepatic bile duct growth. *J Surg Oncol.* 2009;99:161-165.
20. Shimada K, Sano T, Nara S, et al. Therapeutic value of lymph node dissection during hepatectomy in patients with intrahepatic cholangiocellular carcinoma with negative lymph node involvement. *Surgery.* 2009;145:411-416.
21. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Ojima H. Clinical impact of the surgical margin status in hepatectomy for solitary mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma without lymph node metastases. *J Surg Oncol.* 2007;96:160-165.
22. Cho Sy, Park S-J, Kim Sh, et al. Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1823-1830.
23. Inoue K, Makuuchi M, Takayama T, et al. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2000;127:498-505.
24. Nakagawa T, Kamiyama T, Kurauchi N, et al. Number of Lymph Node Metastases Is a Significant Prognostic Factor in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2005;29:728-733.
25. Gugliemi A, Russenente A, Campagnaro T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg.* 2009;33:1247-1254.
26. Hezel Af, Zhu Ax. Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist.* 2008;13:415-423.
27. Yonemoto N, Furuse J, Okusaka T, et al. A multi-center retrospective analysis of survival benefits of chemotherapy for unresectable biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:843-851.
28. Eckel F, Schmid Rm. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer.* 2007;96:896-902.
29. Gusani Nj, Balaa Fk, Steel JI, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:129-137.

**Correspondência:**

FRANCISCO CASTRO SOUSA  
e-mail: fcastrosousa@hotmail.com

**Data de recepção do artigo:**

26-07-2012

**Data de aceitação do artigo:**

14-11-2012



# Agradecimentos

António Araújo	José M. Schiappa
António Bernardes	José Maria Neves
Augusto Lourenço	Júlio Leite
Beatriz Costa	Luis Filipe Lopes Silveira
Caldeira Fradique	Luís Filipe Pinheiro
Carlos Costa Almeida	Luís Graça
Carlos Mesquita	Luís Rosado Sousa
Carlos Nogueira	Luís Silveira
David Andrade	Margarida Ivo
Fernando Ferreira	Nuno Abecassis
Guilherme Tralhão	Paula Tavares
Hugo Vasques	Paulina Lopes
João Leitão	Paulo Costa
João Pimentel	Pedro Moniz Pereira
Joaquim Lopes Henriques	Pratas Balhau
Jorge Penedo	Rui Maio
Jorge Pereira	Vitor Ribeiro
Jorge Rosa Santos	

---

Reiteramos os nossos agradecimentos pelo vosso trabalho durante o ano de 2012 como Revisores Científicos dos textos enviados para publicação na Revista Portuguesa de Cirurgia.

É o vosso trabalho, tempo e dedicação, que permitem manter o nível científico que pretendemos para a nossa Revista.

*Os Editores da Revista Portuguesa de Cirurgia*

