

ADENOCARCINOMA DA VESÍCULA BILIAR: AVALIAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS EM 100 CASOS RESSECADOS NO BRASIL

Gallbladder adenocarcinoma: evaluation of the prognostic factors in 100 resectable cases in Brazil

Sergio Renato PAIS-COSTA^{1,2}, José Francisco de Matos FARAH^{1,2}, Ricardo ARTIGIANI-NETO²,
Maria Isete Fares FRANCO^{1,2}, Sandro José MARTINS², Alberto GOLDENBERG²

Trabalho realizado no ¹Hospital Francisco Morato de Oliveira – HSPE-FMO e ²Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO – Racional - Apesar de sua relativa raridade, o adenocarcinoma de vesícula biliar é neoplasia que apresenta comportamento biológico agressivo. O único tratamento curativo tem sido a ressecção cirúrgica radical com margem livre. Fatores prognósticos têm sido estudados por serem importantes para identificar pacientes que podem se beneficiar de ressecção cirúrgica agressiva. **Objetivo** - Avaliar preditores prognósticos em longo prazo de pacientes com câncer da vesícula biliar. **Métodos** - Foram identificados e retrospectivamente revisados os prontuários médicos de todos os doentes submetidos a tratamento cirúrgico que apresentavam diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de vesícula biliar durante período de 14 anos. Os dados foram submetidos à análise estatística uni e multivariada. **Resultados** - A amostra total foi de 100 doentes. A mediana de idade foi de 71 anos (34 a 93). Houve 17 mulheres e 83 homens. A distribuição das lesões de acordo com o sistema de estadiamento TNM foi: I (n=22), II (n=59), III (n=6), IV (n=4) e desconhecido (n=9). Cinquenta e dois doentes foram submetidos à ressecção radical (R0) enquanto 48 à cirurgia paliativa (R1-R2). A morbidade global foi de 14% enquanto que a mortalidade pós-operatória (até 30º dia do pós-operatório) foi de 12%. A taxa de sobrevivência em cinco anos foi de 28% enquanto a mediana de sobrevivência foi de 10 meses. A análise multivariada identificou seis fatores prognósticos: estágio T, nível sérico de CA 19.9, perfuração da vesícula biliar, embolização linfática, coorte cirúrgico histórico e linfadenectomia hilar. **Conclusão** - O tratamento do câncer de vesícula biliar apresenta alta morbimortalidade. Os fatores prognósticos foram: estágio T, nível sérico de CA 19.9, perfuração da vesícula biliar, embolização linfática, coorte cirúrgico histórico e linfadenectomia hilar.

DESCRIPTORIOS - Neoplasia da vesícula biliar. Adenocarcinoma. Hepatectomia.

Correspondência:

Sergio Renato Pais-Costa,
e-mail: srenatopaiscosta@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação:
Aceito para publicação:

ABSTRACT – Background - In spite its relative rarity, gallbladder adenocarcinoma is a neoplasm who presents an aggressive biologic behavior. The single curative treatment has been radical surgical resection with free margin. Prognostic factors has been studied because are very important to identify long-term survival patients which may benefit of aggressive surgical resection. **Aim** - To evaluate long-term prognostic predictors from gallbladder cancer. **Methods** - The medical records of all patients that presented confirmed histological diagnosis of gallbladder adenocarcinoma operated over a 14 year period were identified and retrospectively reviewed. Uni and multivariate analysis was done. **Results** - Total sample was 100 patients. Median age was 71 years (34 to 93). There were 17 men and 83 women. Lesion distribution according to TNM stage system was: I (n=22), II (n=59), III (n=6), IV (n=4) and unknown (n=9). Fifty two patients underwent radical resection (R0) while 48 to palliative surgery (R1-R2). Overall major morbidity was 14%, while postoperative surgical mortality rate (30th postoperative day) was 12%. Five-year survival rate was 28% while median of survival was 10 months. Multivariate analysis identified six prognostic factors: T stage, serum level of CA 19.9, gallbladder perforation, lymphatic embolization, surgical historical cohort (after 2002) and hilar lymphadenectomy. **Conclusion** - Prognostic factors were: T stage, serum level of CA 19.9, gallbladder perforation, lymphatic embolization, surgical historical cohort and hilar lymphadenectomy.

HEADINGS - Gallbladder neoplasms.
Adenocarcinoma. Hepatectomy.

INTRODUÇÃO

Carcinoma da vesícula biliar (CVB) é a mais comum neoplasia maligna das vias biliares e o 7º câncer mais freqüente do aparelho digestivo²⁰. Ressecção do tumor com margens livres permanece terapia curativa. No entanto CVB em estágio inicial pode ser curado por colecistectomia simples. Geralmente é diagnosticado em fase avançada, quando grandes ressecções, incluindo hepatectomia, devem ser necessárias para atingir margens livres^{4,5,8,11,12,20}. Embora a segurança dos procedimentos cirúrgicos tem melhorado ao longo últimos anos - devido aos grandes avanços técnicos peri-operatórios -, a mortalidade global por CVB avançado continua elevada, quando comparada com outras operações gastrointestinais^{9,10,11}. Geralmente, é mais comumente encontrado em pacientes idosos com várias comorbidades clínicas. Além disso, é desoladora a evolução dos pacientes com doença avançada que exige maior ressecção^{1,13,25}. Fatores prognósticos têm sido estudados, dentre eles a epidemiologia/demografia (idade, sexo), o tratamento utilizado (procedimentos cirúrgicos radicais, terapia adjuvante) e histológico (TNM, estadiamento, embolização perineural ou linfática). Esses fatores prognósticos, ao longo do tempo, foram os mais importantes no seguimento tardio^{3,4,10,11,12,14,21,22,23,24,25}.

O objetivo deste estudo foi identificar fatores prognósticos na sobrevivência em seguimento de longo prazo da CVB no Brasil.

MÉTODOS

Foi realizada análise retrospectiva dos fatores prognósticos em 100 pacientes tratados em São Paulo no Hospital Francisco Morato de Oliveira - HSPE-FMO com diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma da vesícula biliar. O estudo decorreu entre Janeiro de 1995 e janeiro de 2009 e foi aprovado pelos comitês de ética de ambas instituições - HSPE-FMO e Universidade Federal de São Paulo. Todos os pacientes foram identificados a partir tanto do registro de câncer do HSPE-FMO como no departamento de patologia das instituições.

Foram incluídos somente adenocarcinomas histologicamente comprovados e em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, tanto com operação radical (R0) como paliativa (R1-R2). Foram excluídos os pacientes com doença metastática reconhecida pré-operatoriamente. As informações extraídas para encontrar possíveis fatores prognóstico de longo prazo foram: 1) dados demográficos (idade, sexo, etnia, IMC, ASA, diagnóstico pré-operatório, diagnóstico incidental, coorte histórica cirúrgica); 2) análises laboratoriais (níveis séricos de bilirrubinas, marcadores de albumina e tumorais); 3) tratamento cirúrgico utilizado (tipo da operação, operação prévia, tempo cirúrgico, perda de sangue, transfusões, morbidade); 4) histologia

(localização, margens cirúrgicas, estágio TNM, tipo macroscópico, grau de embolização linfática ou vascular, invasão perineural, processo inflamatório, perfuração ou necrose da vesícula biliar); 5) tratamento adjuvante.

Foi utilizada para estadiamento a sexta edição do manual AJCC/ TNM. As opeações foram colecistectomia simples ou hepatectomia parcial (bisegmentectomia IV-V ou hepatectomia direita). Quando indicada linfadenectomia foram realizadas ressecção da porta hepatis e linfonodos supraduodenais (N1). Se ocorresse suspeita de comprometimento de linfonodos N2 eles eram ressecados em linfadenectomia adicional. Ressecção do ducto biliar foi realizada somente quando houvesse invasão dele ou o comprometimento da margem cirúrgica o envolvia. Nestes casos realizava-se reconstrução em Roux-en-Y derivação biliar entérica a 70 cm. A completude da ressecção foi classificada como R0, R1 ou R2 sempre dependendo do estado da margem cirúrgica e impressão intra-operatória da equipe e que foram confirmadas na análise histológica do espécime. R0 foi definida como a não existência de doença residual; R1 quando a margem cirúrgica estava microscopicamente positiva e, finalmente, R2 quando existia doença macroscopicamente residual. Todas as hepatectomias foram realizadas pela equipe cirúrgica sênior.

A sobrevivência global foi medida a partir do dia da operação até a morte - incluindo morte por câncer e por outras causas -, ou o último dia de seguimento no retorno médico.

As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste log-rank. A análise de regressão de Cox foi realizada para determinar quais fatores foram determinantes como de melhor prognóstico. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS 17,0 (SPSS-EUA).

RESULTADOS

Cento e dezesseis pacientes com CVB foram identificados. No entanto, 16 foram excluídos devido a registros incompletos (n=14) e não adenocarcinoma (n=2) na histologia. Conseqüentemente, 100 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica foram o objeto do presente estudo.

Foram incluídas 83 mulheres (83%) e 17 homens (17%). A idade média foi 71 anos (34 a 93), enquanto que a mediana foi de 69 anos. Noventa e cinco eram brancos e cinco não. Cinquenta e quatro apresentavam doenças associadas: hipertensão arterial sistêmica (n=47), diabetes (n=12), insuficiência coronariana (n=3), insuficiência cardíaca congestiva (n=3), demência (n=2), insuficiência renal crônica (n=1) e esclerodermia (n=1). O IMC foi de 27,8 variando de 18 a 43. A classificação ASA mostrou 46 pacientes em ASA I, 30 em ASA II e 21 em ASA III. Os achados clínicos foram: icterícia em 42 pacientes, colecistite aguda em 36, perda de peso em

21, colangite aguda em seis e pancreatite aguda em um paciente. O modo de apresentação foi: achado incidental em 63 pacientes e massa localizada (lesão avançada) em 37. Os achados laboratoriais foram: bilirrubinas 0,7 ng/dl (0,2-28), albumina 3,5 ng/dl (1,3-4,7), ACE 4,5 ng/dl (0,2-535) e CA 19,9 35,6 ng/dl (1,2-24150).

Foram realizadas 52 hepatectomias (21 com ressecção biliar em bloco e reconstrução biliar) e 48 colecistectomias simples. Quarenta e sete operações foram bissegmentectomia IV + V, enquanto cinco foram hepatectomias direitas. Houve 73 operações eletivas, enquanto 27 pacientes foram operados em situação de emergência devido a complicações de sua doença calcúlosa biliar. Sete pacientes foram submetidos a algum tipo de linfadenectomia hilar. Realizaram-se 52 ressecções R0 e 48 R1-R2. A morbidade geral foi de 46%, em que 14 tiveram complicações maiores (14%) necessitando reoperação durante a internação. Mortalidade no pós-operatório de 30 dias foi de 12%. Mortalidade nas operações eletivas foi de 5%. Todos os pacientes submetidos à procedimento cirúrgico de emergência para tratar colangite aguda (n=6) morreram por complicações infecciosas. A mortalidade geral do primeiro período (coorte antes de 2002) foi de 25%, enquanto que no segundo período (coorte posterior a 2002) foi de 3,3%.

As técnicas utilizadas no tratamento cirúrgico foram: colecistectomia simples em 48 pacientes, ressecção dos segmentos IV + V em 47, hepatectomia direita em cinco, ressecção do ducto biliar + desvio biliar em 21, linfadenectomia hilar em 70, ressecção multivisceral em quatro e desvio biliar em seis pacientes.

Os dados cirúrgicos foram: tempo cirúrgico médio (min): 185 (58-510), sangramento operatório médio (ml): 400 (0-4000); internação média (dias): 18 (1-75); morbidade maior: 14 (14%); reoperação: 14 (14%) e mortalidade global: 12 (12%).

Dezessete pacientes (17%) foram submetidos a tratamento adjuvante (radioterapia e/ou quimioterapia).

As características histológicas são mostrados na Tabela 1.

Cinquenta e seis pacientes apresentaram recidiva tumoral documentada e assim distribuída: múltipla (dois sítios no mínimo)=29, peritônio=14, fígado=10, linfonodos=2 sistema biliar=1. Dezenove pacientes não apresentaram recidiva em 40 meses do período de seguimento médio (5 a 120 meses). O tempo médio de sobrevivência foi de 10 meses, enquanto que a sobrevivência de cinco anos foi de 28%. A curva de Kaplan-Meier é mostrado na Figura 1A.

Análise dos fatores prognósticos

Vinte e nove variáveis foram analisadas relacionado possíveis fatores prognósticos. Foram fatores estatisticamente significantes para a sobrevivência na análise univariada: o estadiamento T, a não ressecção biliar, radicalidade (R1), transfusões de sangue, CA 19,9>40 ng/dl, bilirrubinas>4 ng/dl, perfuração da vesícula biliar, grau do tumor, embolização linfática, coorte cirúrgico <2002, obesidade, classificação TNM,

TABELA 1 - Características histológicas (n=100)

Número de pacientes	100
Grau do tumor	
I	33
II/III	77
Fase do tumor	
T1	6
T2	24
T3	66
T4	4
Estadiamento clínico (TNM)	
I	22
II	59
III	6
IV	4
Não definido	9
Achados macroscópicos	
Local da adesão	
Fundo	31
Pescoço	8
Infundíbulo	26
Difuso	35
Tipo macroscópico	
Papilar-fungóide	13
Nodular	23
Infiltrativo	40
Não especificado	24
Achados microscópicos	
Invasão perineural	57
Invasão vascular	45
Embolização linfática	58
Inflamação peri-tumoral	34
Necrose	42
Perfuração da vesícula biliar	41
Linfonodos	
N0	43
N1	48
Nx	9

sem localização fúndica, linfonodo positivo e reoperação por complicação pós-operatória (Tabela 2).

TABELA 2 - Análise univariada

Variável	P	Odds Ratio (Exp B)	IC 95% Exp (B) Inferior	Superior
T-estadiamento	,092	6.238	,743	52.357
Idade	,120	,944	,877	1.015
Sexo	,240	,357	,064	1.993
Índice de massa corporal	,172	,829	,633	1.085
Hepatectomia	,639	,626	,088	4.436
Diagnóstico pré-operatório	,075	,135	,015	1.223
Ressecção do ducto biliar.	,966	1.036	,203	5.297
Radicalidade (R0/R1)	,031	6.078	1.183	31.216
Transfusões de sangue	,166	3.800	,575	25.099
CA19.9> 40	,000	233.063	13.884	3912.330
Antígeno carcinoembrionário>20	,014	,083	,011	,604
Bilirrubinas>04	,026	8.846	1.293	60.535
Albumina <3	,173	,289	,048	1.727
Necrose da vesícula biliar	,047	,009	,000	,933
Perfuração da vesícula biliar	,147	38.261	,279	5247.573
Grau				
Grau (1)	,614	1.969	,141	27.509
Grau (2-3)	,826	,806	,117	5.531
N-estadiamento				
N-estadiamento	,130	,226	,033	1.547
Embolização linfática	,002	506.393	9.904	25892.924
Invasão perineural	,013	,018	,001	,421
Reação inflamatória	,002	,033	,004	,287
Tempo cirúrgico>180	,261	,353	,057	2.171
Cohort cirúrgica <2002	,001	29.134	3.883	218.596
Colestase	,059	,053	,003	1.113
Obesidade	,036	37.305	1.267	1098.629
UICC-TNM	,798	1.586	,046	54.316
Localização na vesícula biliar (fundo ou não)				
Linfadenectomia	,000	255.652	15.398	4244.538
Reoperação	,029	11.043	1.272	95.878
Tratamento adjuvante	,007	,020	,001	,338

A análise multivariada pelo modelo de Cox de riscos proporcionais foi realizada e os resultados são mostrados na Tabela 3.

TABELA 3 - Análise multivariada - regressão logística

	P	Odds Ratio (Exp B)	IC 95% Inferior	IC 95% Superior
Estágio T	0.005	2.759	1.364	5.579
CA 19,9 (>40ng/dl)	0.000	6.386	2.630	15.506
Perfuração da vesícula biliar	0.005	3.082	1.412	6.723
Embolização linfática	0.038	2.923	1.058	8.075
Cohort cirúrgica (<2002)	0.000	5.477	2.229	13.460
Linfadenectomia	0,0027	3.624	1.156	11.362

Na análise multivariada foram identificados como fatores prognósticos significantes independentes: tempo de sobrevida e estágio T (Figura 1A e 1B), CA 19,9 > 40,0 ng/dl e perfuração da vesícula biliar (Figura 2A e 2B), embolização linfática e coorte cirúrgica <2002 (Figura 3A e 3B) e, finalmente, sem linfadenectomia (Kaplan-Meier de acordo linfadenectomia hilar: positivo=28% em cinco anos (mediana do tempo de sobrevivência=12,0 meses) versus negativo=26% em cinco anos (mediana do tempo de sobrevivência=7,0 meses).

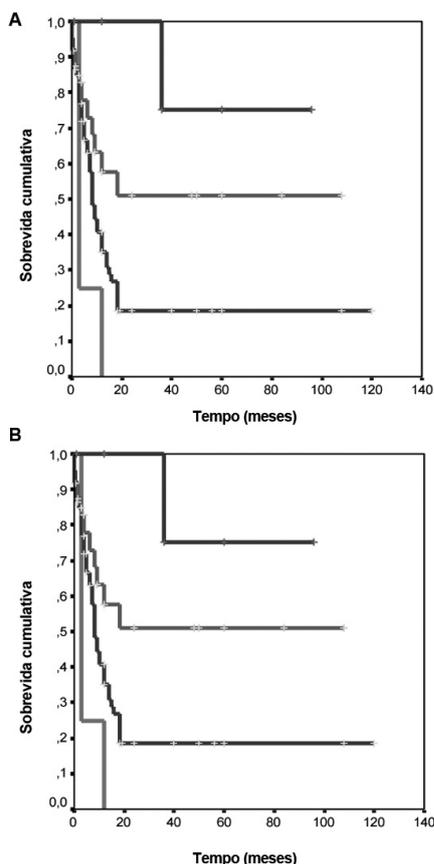


FIGURA 1 - A) Curva de Kaplan-Meier do tempo total cumulativo de sobrevida (n=100): 28% em cinco anos (mediana de tempo de sobrevivência: 10,0 meses - IC 95%: 6,6 a 13,3 meses); B) Curva de Kaplan-Meier dos 100 pacientes submetidos à ressecção do CVB pela estádio T (TNM-UICC): T1=75% - cinco anos (n=6), T2=51% - cinco anos (n=24), T3=18% - 5 anos (n=66), T4=5% - um ano (n=4)

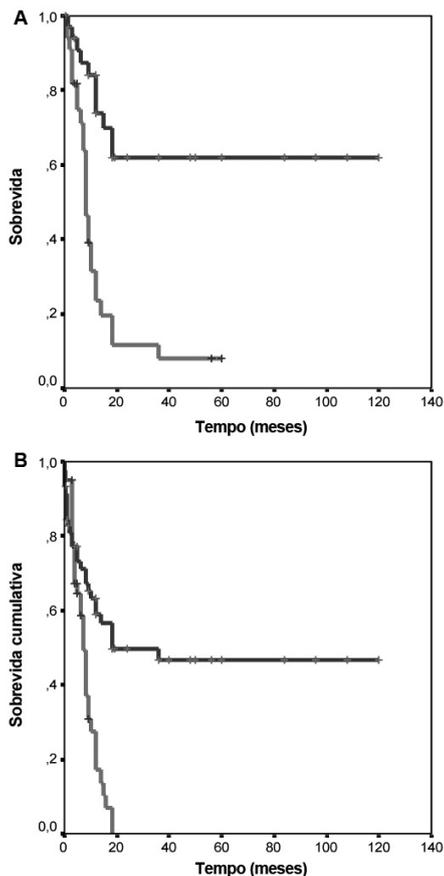


FIGURA 2 -A) Curva de Kaplan-Meier por nível sérico de CA 19.9: <40 ng/dl= 62% - 5 anos X CA19.9> 40 ng/dl=7,8% em 5 anos; B) Kaplan-Meier por perfuração da vesícula biliar: negativo=46% em 5 anos (mediana de tempo de sobrevida=18,0 meses) X positivo =0% em 5 anos (mediana de tempo de sobrevivência =7,0 meses)

DISCUSSÃO

Poucos estudos têm sido relatados sobre os fatores prognósticos em CVB, talvez porque é tumor relativamente raramente encontrado em países ocidentais (exceto em algumas áreas como Chile, Bolívia, México e leste europeu).

O conhecimento e uso dos fatores prognósticos poderia colaborar na tomada de decisão terapêutica eventualmente evitando-se elevar custos. Ele poderia evitar que pacientes se submetessem a procedimento cirúrgico de grande porte de maneira desnecessária. Por exemplo, em países orientais como Japão, todos os esforços têm sido feitos para executar operações ultra-radicaís (estendidas) para o tratamento de CVB avançado. Mesmo lá as operações são realizadas com alta morbidade, altas taxas de mortalidade e resultados pobres. A ressecção radical parece ser limitada em pacientes com CVB avançado. Assim, com seleção adequada, centros referenciais podem tratar a doença avançada com a operação radical após a identificação

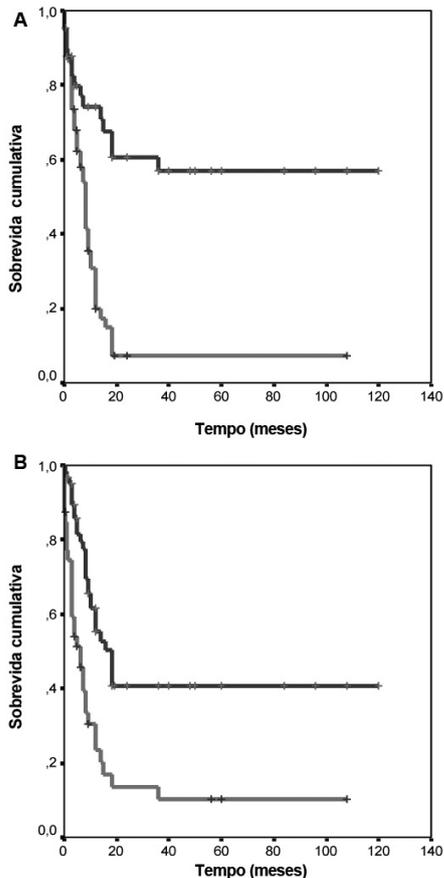


FIGURA 3 - A) Curva de Kaplan-Meier por embolização linfática: negativo=57% em 5 anos-X positivo=7% em 5 anos; B) Kaplan-Meier por coorte histórica cirúrgica: depois de 2002=41% em 5 anos ((mediana de tempo de sobrevida=18,0 meses) X antes de 2002=10% em 5 anos (mediana de tempo de sobrevivência =6,0 meses)

dos fatores prognósticos, selecionando com eles os pacientes^{1,3,5,7,10,11,14,19,20,21,22,23,24,25}.

Embora a colecistectomia simples parece ser suficiente para tratar CVB restrito a mucosa (T1a), a operação radical com ressecção hepática e linfadenectomia hilar tem sido considerada o padrão-ouro na escolha terapêutica em fases mais avançadas (T1b-T3 e poucos T4). Apesar da possibilidade de grandes complicações cirúrgicas, estes procedimentos ampliados são a única opção para a cura.

Embora a mortalidade global tenha sido reduzida em estudos recentes, a morbidade parece alta^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19}. De acordo com Chan et al.⁴, a mortalidade global no pós-operatório com a operação radical para câncer de vesícula biliar variou de 1% a 8,3%. A mortalidade global do presente estudo (para a operação eletiva) de 5,7% é semelhante à encontrada na literatura. Mais recentemente Pais-Costa et al^{16, 17} mostrou 0% de Brasil em duas pequenas séries de pacientes selecionados com CVB

T2 e T3 submetidos à hepatectomia. No entanto, a alta morbidade parece ainda estável, que tem variado entre 12% e 33% em diferentes séries^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25}. Concomitantemente, ela nos procedimentos estendidos melhorou em relatórios nos últimos anos^{4,19,20}. Konstantinidis et al.¹², por exemplo, observou melhora significativa em hepatectomia visando tratamento CVB em anos recentes. Antes de 2002 apenas 17 hepatectomias foram realizadas contra 37 a partir de 2002. Portanto, com melhoria da experiência na ressecção alargada associada à diminuição da mortalidade geral, foi observada maior liberdade para indicar ressecções mais frequentemente no Brasil^{16,17}.

O tempo médio de sobrevida nesta série foi baixo (10 meses), talvez devido à alta mortalidade das operações na emergência; resultados semelhantes tiveram Duffy et al.⁸ e Liang et al.²¹. Sobrevida global de cinco anos foi de 28% e comparável com estudos recentes (26% e 35%^{12,13,14,23}).

Estudos anteriores identificaram muitos fatores prognósticos. Foram: idade, sexo, icterícia, profundidade de invasão, invasão hepática, invasão do ducto biliar, invasão do ligamento hepatoduodenal, metástase linfonodal, metástases à distância, doença residual, tipo de operação (R0, R1 e R2), tipo de diagnóstico (incidental ou não), linfadenectomia, invasão perineural, invasão vascular, invasão linfática e grau de diferenciação^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19}.

Como outros autores, os autores deste trabalho preferiram excluir pacientes com metástases à distância, considerando que nenhuma operação terapêutica deve ser feita nessas situações⁸. Estadiamento T tem sido descrito com um forte preditor de sobrevida a longo prazo para muitos tumores. Basicamente, a invasão da camada profunda da vesícula biliar é o indicador mais importante de ambos disseminação loco-regional e sistêmica. Esta observação foi evidente neste estudo, onde o tempo de sobrevida foi significativamente reduzido com o aumento do T. O tempo de sobrevida de 5 anos foi de 75% para o T1 vs 51% e 18% respectivamente para os T2 e T3. Apenas 25% dos pacientes T4 sobreviveram um ano (média de três meses).Recentemente, na China, Liang et al.¹³ observaram que o estadiamento T foi o mais forte preditor de sobrevida. Estes autores mostraram que para os tumores T1 a sobrevida em cinco anos foi de 100% contra 78% para T2 e apenas 17% para o T3 (p<0,000). Kayahara et al¹¹ em estudo multicêntrico grande com 4770 pacientes no Japão observou que estadiamento TNM foi o mais forte preditor de longo prazo na análise multivariada (p<0,0001). O aumento do T também aumenta a probabilidade de doença linfonodal. Este estudo observou que os gânglios linfáticos estavam comprometidos em 0% em T1, 33% de T2 e 57% em T3, de forma semelhante já apontada por outros autores^{4,7,9}.

No entanto, metástase linfonodal foi considerada

preditor de prognóstico sombrio para os pacientes com CVB avançado^{7,14,21}. Neste estudo não foi encontrada essa associação. Talvez, quando a análise multivariada foi feita a invasão linfática poderia ser variável confusa na regressão logística. Como recentemente descrito por Shibata et al.²⁴ foi observado que a embolização linfática foi um fator prognóstico independente na análise multivariada. Controvérsias permanecem sobre o papel da linfadenectomia no tratamento da CVB. Poucos trabalhos ocidentais relatam linfonodos positivos em sobreviventes de longo prazo e que tinham sido submetidos à linfadenectomia hilar. Por exemplo, Benoist et al.² defendeu que a ressecção radical só deve ser realizada se não houver nenhum envolvimento linfonodal loco-regional. Ao contrário a escola mostrou melhora do prognóstico em pacientes que foram submetidos à dissecação de linfonodos, quando metástases linfonodais estavam limitadas nos gânglios linfáticos dentro do ligamento hepatoduodenal^{14, 21}. Como outros cânceres gastrointestinais, controvérsias sobre o objetivo do linfadenectomia parece difícil de resolver. Da mesma forma que estudos japoneses, foi aqui observada melhora do prognóstico em pacientes em que a linfadenectomia hilar foi feita mesmo com linfonodos comprometidos. Talvez, este achado poderia favorecer o uso terapêutico da linfadenectomia de forma sistemática. A linfadenectomia hilar tem sido considerada importante como prognóstico no tratamento adjuvante. No presente estudo, como em Sakata et al.²¹, a linfadenectomia hilar foi encontrada como fator prognóstico independente para sobrevida a longo prazo. Este fato poderia também explicar que não houve significância de linfonodos positivos como fator prognóstico independente. Portanto, os autores deste estudo pensam que ela poderia apresentar potencial papel terapêutico, na medida que a linfadenectomia hilar foi considerada variável prognóstica independente na análise multivariada.

Embora o CA19,9 tenha sido associado como fator prognóstico em outros cânceres gastrointestinais - colorretal principalmente -, o valor prognóstico real dos seus níveis séricos para o CVB permanece obscuro. Poucos estudos associam níveis séricos do CA 19.9 com o prognóstico do CVB ressecável. Hatazaras et al. 9 observaram que o valor de 19,9 CA > 35 ng-dl foi o único fator de longo prazo significativo no prognóstico para os tumores biliares. Eles relataram baixa sobrevivência a longo prazo nos pacientes submetidos à operação radical, mas os níveis pré-operatórios de CA 19.9 foram maiores que 35 ng/dl (15,1 meses X 67,4 meses). Neste trabalho foi observado prognóstico a longo prazo pobre em pacientes que no pré-operatório tinham elevados níveis séricos do CA 19.9 (>40 ng-dl). Quando era superior a 40 ng/dl foi encontrado prognóstico sombrio.

Em linhas gerais, a perfuração do tumor pode levar à disseminação peritoneal, piorando prognóstico global a longo prazo. Esta questão tem sido discutida

principalmente no câncer colorretal¹⁸. No presente estudo, a perfuração da vesícula biliar apresentou pior prognóstico, com sete meses de mediana de tempo de sobrevida. Mais recentemente, a escola ocidental tem tratado CVB por mais agressivos procedimentos cirúrgicos^{8,12,19,20}. Inicialmente, as instituições ocidentais pensavam que a ressecção radical do CVB com operações alargadas não era eficaz, porque o prognóstico sombrio independentemente dessas ressecções e seus riscos interferiam no tratamento desta neoplasia^{15,20}. No entanto, neste estudo nem a hepatectomia e nem operação R0 foram fatores prognósticos independentes, embora a coorte da segunda fase (após 2002) tenha apresentado melhor prognóstico do que a primeira (antes de 2002). Maior número de hepatectomias foi realizado em segundo período (3:1). Possivelmente, a melhor sobrevida a longo prazo foi obtida com os procedimentos cirúrgicos mais radicais, como estudos publicados anteriormente concordam^{10,25}. Kostatinidis et al.¹³ observaram em quatro momentos históricos que houve melhora da sobrevida global com operação mais radical realizada em períodos mais recentes. Este artigo observa proporcionalidade em operação radical com hepatectomia e linfadenectomia hilar após 2002. Além disso, a segunda coorte histórica (depois de 2002) foi um fator prognóstico independente para sobrevida a longo prazo na análise multivariada. Este fato foi também confirmado em estudos mais recentes ocidentais^{8,12,19,20}.

CONCLUSÃO

O tratamento do câncer de vesícula biliar apresenta alta morbimortalidade. Os fatores prognósticos foram: estadiamento T, nível sérico de CA 19.9, perfuração da vesícula biliar, embolização linfática, coorte cirúrgica histórica e linfadenectomia hilar.

REFERÊNCIAS

1. Araidá T, Yoshikawa T, Azuma T, Ota T, Takasaki K, Hanyu F. Indications for pancreatoduodenectomy in patients undergoing lymphadenectomy for advanced gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11: 45-9.
2. Benoist S, Panis Y, Fagniez PL. Long-term Results of the curative Resection for carcinoma of the Gallbladder. *The Am J Surg* 1998, 175(2): 118-22.
3. Bertran E, Heise K, Andia ME, Ferreccio C. Gallbladder cancer: Incidence and survival in a high-risk area of Chile. *Int J Cancer* 2010; 127: 2446-54.
4. Chan SY, Poon RTP, Lo CM, Ng KK, Fan ST. Management of Carcinoma of Gallbladder: A Single-Institution Experience in 16 years. *J Surg Oncol* 2008; 97: 156-64.
5. Chijiwa K, Noshiro H, Nakano K, Okido M, Sugitani A, Yamaguchi K et al. Role of surgery for gallbladder carcinoma with special reference to lymph node metastasis and stage using western and Japanese classification systems. *World J Surg* 2000; 24: 1271-6.
6. Choi SB, Han JH, Kim CY, Kim WB, Song TJ, Suh SO, et al. Surgical Outcomes and Prognostic Factors for T2 Gallbladder Cancer Following Surgical Resection. *J Gastrointestinal Surg* 2010, 14: 668-78.

7. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer* 1998; 83: 2618-28.
8. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, Huitzil D, Jarnagin W, Fong Y et al. Gallbladder Cancer (GBC): 10-year Experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol* 2008; 98: 485-9.
9. Hatzaras I, Schimdt C, Muscarella P, Melvin WS, Elisson EC, Bloomston M. Elevated CA 19.9 portends poor prognosis in patients undergoing resection of biliary malignancies. *HPB* 2010, 12: 134-138.
10. Kai M, Chijiwa K, Ohuchida J, Nagano M, Hiyoshi M, Kondo K. A curative resection improves the postoperative survival rate even in patients with advanced gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1025-32.
11. Kayahara M, Nagakawa T, Nakagawara H, Kitagawa H, Ohta T. Prognostic Factors for Gallbladder Cancer in Japan. *Ann Surg* 2008, 248(5): 807-14.
12. Konstantinidis IT, Deshpande V, Genevay M, Berger D, Fernandez-del Castillo C, Tanabe KK et al. Trends in Presentation and Survival for Gallbladder Cancer During a Period of More than 4 Decades. A Single-Institution Experience. *Arch Surg* 2009; 144(5): 441-7
13. Reddy SK, Clary MM. Surgical Management of Gallbladder Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 307-24.
14. Liang JW, Dong SX, Zhou ZX, Tian YT, Zhao DB, Wang CF et al. Surgical management for carcinoma of the gallbladder: a single-institution experience in 25-years. *Chin Med J* 2008; 121(19): 1900-5.
15. Miura F, Asano T, Amano H, Toyota N, Wada K, Kato K, et al. New prognostic factor influencing long-term survival of patients with advanced gallbladder carcinoma. *Surgery* 2010; 148(2): 271-7.
16. Muratore A, Polastri R, Capussotti C. Radical Surgery for Gallbladder Cancer: Current Options. *Eur J Surg Oncol* 2000, 26(5): 438-43.
17. Pais-Costa SR, Horta SHC, Miotto MJ, Costas MC, Godinho CA, Henriques AC. Bissegmentectomia central inferior (S4B+S5) para o tratamento do carcinoma invasor da vesícula biliar: revisão de sete casos operados. *Arq Gastroenterol* 2007; 45 (1): 73-81.
18. Pais-Costa SR, Horta SHC, Miotto JM, Costas MC, Henriques AC, Speranzini MB. Hepatic resection for T2-3 gallbladder carcinoma: a retrospective analysis of 12 resectable cases. *Einstein*. 2008; 6 (2):142-50.
19. Pais-Costa SR, Lupinacci RA. Resultados do Tratamento do Câncer Colorretal Perfurado: Análise de 14 doentes operados. *Rev bras colo-proctol* 2008, 28(3): 224-30.
20. Puhalla H, Wild T, Pokorny H, Ploner M, Soliman T, Stremitzer S. et al. long-term follow-up of treated gallbladder cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 857-63.
21. Reddy SK, Clary MM. Surgical Management of Gallbladder Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18: 307-24.
22. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Number of Positives Lymph Nodes Independently Determines the Prognosis After Resection in Patients with Gallbladder Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010, 17: 1831-40.
23. Sasaki E, Nagino M, Ebata T, Oda K, Arai T, Nishio H. Immunohistochemically Demonstrated Lymph Node Micrometastasis and Prognosis in patients with Gallbladder Carcinoma. *Ann Surg* 2006, 244(1): 99-105.
24. Shibata K, Uchida H, Iwaki K, Kai S, Ohta M, Kitano S. Lymphatic Invasion: An Important Prognostic factor for Stages T1b-T3 Gallbladder Cancer and an Indication for Additional Radical Resection of Incidental Cancer. *World J Surg* 2009, 33: 1035-41.
25. Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M et al. Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 41-54.
26. Tsukada K, Yoshida K, Aono T, Koyama S, Shirai Y, Uchida K et al. Major hepatectomy and pancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg* 1994; 81: 108-10.