



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oncologia Médica

Factores de prognóstico em doentes com tumores das vias biliares: a experiência do Serviço de Oncologia do Hospital de Santa Maria.

Laura de Oliveira Monteiro Donas-Boto

JULHO'2017



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oncologia Médica

Factores de prognóstico em doentes com tumores das vias biliares: a experiência do Serviço de Oncologia do Hospital de Santa Maria.

Laura de Oliveira Monteiro Donas-Boto

Orientado por:

Dra. Ana Lúcia Costa

JULHO'2017

Resumo

Introdução: Os tumores das vias biliares (TVB) são neoplasias com incidência crescente nos países ocidentais e associadas a mortalidade elevada, uma vez que o diagnóstico é geralmente tardio, em fase avançada da doença, e são poucas as alternativas terapêuticas. A presente análise retrospectiva avaliou a experiência do Serviço de Oncologia do Hospital de Santa Maria (HSM) nestes tumores, procurando identificar factores de prognóstico com impacto na sobrevivência dos doentes.

Métodos: Foram avaliados os processos clínicos de 28 doentes com o diagnóstico de TVB em fase avançada, admitidos em consulta no Serviço de Oncologia HSM entre 2010 e 2014. Foram recolhidos, e trabalhados através de diversos testes estatísticos, dados relativos a variáveis demográficas, clínicas, biológicas, tumorais e terapêuticas, de forma a apurar a sua relação com a sobrevivência.

Resultados: O tempo médio de sobrevivência foi de 14,3 meses. Quando avaliadas separadamente, o ECOG-PS 2/3, a evidência de doença metastática, a presença de metástases hepáticas e extra-hepáticas, e a ocorrência de episódios febris infecciosos mostraram exercer um impacto negativo sobre a sobrevivência. Numa análise conjunta, apenas o ECOG-PS se assumiu como factor com valor prognóstico significativo, sendo que a ocorrência de episódios infecciosos apresentou uma tendência para esse valor.

Conclusão: O ECOG-PS é um factor de prognóstico robusto em TVB, importante na tomada de decisão clínica. Mais estudos devem ser conduzidos no sentido de avaliar o valor prognóstico de episódios infecciosos, bem como de outras potenciais variáveis.

Palavras-chave: tumores das vias biliares, doença avançada, factores de prognóstico, ECOG-PS, Serviço de Oncologia HSM.

Abstract

Background: Biliary tract cancer (BTC) represents a group of tumours with rising incidence in western countries and high mortality, as the diagnosis is usually late in disease course and the treatment options are limited. This retrospective analysis reviews the *Hospital de Santa Maria's* (HSM) Oncology Department experience in these tumours, searching for potential prognostic factors with impact on survival.

Methods: Twenty-eight files from patients diagnosed with advanced BTC followed in HSM's Oncology Department between 2010 and 2014 were analysed. Data from demographic, clinical, biological, tumoral and therapeutic variables was extracted and statistically analysed to understand its relation with survival.

Results: Median overall survival (OS) was 14.3 months. When individually analysed, ECOG-PS 2/3, metastatic disease, hepatic and extra-hepatic metastases, and infection-related febrile events were statistically correlated with poor OS. In a grouped analysis, only ECOG-PS remained as an independent prognostic factor with impact on survival. There was a tendency for infectious events to exhibit a negative impact on survival.

Conclusions: ECOG-PS is a robust prognostic factor for advanced BTC, with implications in clinical decisions. New studies must be developed to evaluate the prognostic value of infection and other variables.

Key-words: biliary tract cancer, advanced disease, prognostic factors, ECOG-PS, HSM's Oncology Department.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

| | |
|--------------------|------|
| Introdução | p.4 |
| Material e Métodos | p.7 |
| Resultados | p.9 |
| Discussão | p.16 |
| Agradecimentos | p.21 |
| Bibliografia | p.22 |

Introdução

Os tumores das vias biliares (TVB) definem-se como um grupo heterogéneo de neoplasias, na sua maioria adenocarcinomas, com origem a partir do epitélio do tracto biliar. De acordo com a sua distribuição anatómica, classificam-se como tumores da vesícula biliar, colangiocarcinomas intra-hepáticos ou colangiocarcinomas extra-hepáticos, estes últimos ainda subdivididos em peri-hilares, ou tumores de Klatskin, e distais [1-4].

Os tumores da ampola de Vater, embora localizando-se na porção final do sistema de drenagem biliar, são hoje em dia reconhecidos como uma entidade distinta, depois de estudos histopatológicos terem revelado duas possíveis origens morfológicas para estes tumores: os ampulomas com origem em epitélio intestinal, cujo comportamento se aproxima do apresentado pelo adenocarcinoma do cólon, de melhor prognóstico, por oposição aos ampulomas com origem em epitélio pancreatobiliar que, à semelhança dos restantes tumores da região, apresentam um carácter mais agressivo e pior prognóstico [3-5]. Classicamente, estudos sobre os tumores das vias biliares incluem os tumores localizados na ampola de Vater, mas é necessário ter em conta esta diferenciação com implicações prognósticas importantes.

Os TVB são considerados raros, representando menos de 1% da totalidade das neoplasias humanas. Na Europa Ocidental e EUA, a sua incidência varia entre 1.6-2.0/100.000 para os tumores da vesícula biliar, e 0.3-3.5/100.000 no caso dos colangiocarcinomas [1]. Apesar de considerada baixa, é um facto que a incidência (e consequente mortalidade) dos TVB nos países ocidentais tem vindo a aumentar (com destaque para os tumores de origem intra-hepática). Esta evolução parece ser explicada, em parte, pelo aumento concomitante nestas regiões de outras patologias reconhecidas como factores de risco para estes tumores, nomeadamente a doença hepática crónica (de etiologia diversa – alcoólica, viral, entre outras), ou a síndrome metabólica e respectivas componentes, como a obesidade e a diabetes. [1;6].

Apesar da crescente incidência e mortalidade, as alternativas terapêuticas para os TVB permanecem escassas quando comparadas com outras neoplasias. Com efeito, a ressecção cirúrgica radical com margens livres permanece a única potencial terapêutica curativa [1;6]. Todavia, na maioria dos casos, o diagnóstico é tardio, revelando doença avançada (loco-regional ou metastática), sem hipótese de ressecção cirúrgica curativa [6]. Para estes doentes a

única alternativa terapêutica consiste em quimioterapia paliativa. Para além disto, entre a minoria de doentes que se apresenta com doença em fase inicial candidata a cirurgia (cerca de 10%) [7], as taxas de recorrência são elevadas, levando, inevitavelmente, à necessidade de quimioterapia também neste grupo [3;7].

O ensaio clínico UK ABC-02, incluindo 410 doentes com TVB em fase avançada, definiu a combinação gemcitabina/cisplatina como a terapêutica-padrão (*standard of care*) nestas neoplasias [8]. De facto, a sobrevivência média alcançada, próxima de 1 ano (11,7 meses), constituiu o melhor resultado até hoje num estudo de fase III para os TVB sob quimioterapia, não deixando, no entanto, de ser um resultado modesto em termos de sobrevivência a longo-prazo destes doentes. A taxa de sobrevivência aos 5 anos para estes tumores é ainda menor, variando apenas entre 5-10% [2], evidenciando, uma vez mais, o mau prognóstico deste grupo de neoplasias. Perante estes valores, a identificação de factores que possam influenciar a sobrevida torna-se particularmente importante, com possíveis implicações no julgamento clínico e acompanhamento destes doentes.

Actualmente, existem vários estudos publicados sobre factores de prognóstico em TVB tratados através de ressecção cirúrgica, mas poucos que definam quais os mesmos nos casos de doença avançada. Entre os últimos, os resultados são contraditórios, com a atribuição de significado prognóstico diferente a variáveis demográficas, tumorais, clínicas e laboratoriais. Com efeito, uma análise de potenciais factores com impacto na sobrevivência elaborada a partir dos resultados do ensaio clínico UK ABC-02, pelos mesmos autores em 2010, revelou que a evidência de doença metastática (por oposição a doença locoregional) um ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) igual ou superior a 2, e a presença de anemia, neutrofilia e trombocitose estão associados a um menor tempo de sobrevida [9]. Ainda de acordo com este estudo, a localização do tumor primário não exerce influência no prognóstico dos doentes. Por outro lado, dois outros trabalhos confirmaram igualmente o valor prognóstico da presença de metástases e de um ECOG-PS elevado, mas acrescentaram a localização do tumor primário, bem como das metástases, como factores com impacto na sobrevivência [3;7]. Pelo contrário, as alterações laboratoriais acima descritas não obtiveram significado prognóstico. Mais recentemente, outros estudos identificaram o valor prognóstico dos marcadores tumorais CA19-9 (*cancer antigen 19-9*) e CEA (*carcinoembryonic antigen*), não reconhecido em trabalhos anteriores [2; 10; 11].

A dispersão dos resultados torna necessária a realização de mais estudos para

confirmação das implicações prognósticas destes factores. Desta forma, o objectivo do presente trabalho consistiu na análise da experiência do Serviço de Oncologia do Hospital de Santa Maria (HSM) na abordagem de doentes diagnosticados com TVB em fase avançada, bem como na identificação nesta população de potenciais factores de prognóstico.

Material e Métodos

Objectivos

Foram definidos como objectivos principais:

- a) Revisão da experiência do Serviço de Oncologia HSM no acompanhamento de doentes com TVB em fase avançada;
- b) Avaliação do valor prognóstico de factores previamente identificados noutros trabalhos;
- c) Avaliação do impacto da diabetes, da febre e da perda ponderal na sobrevivência de doentes com TVB localmente avançados ou metastizados.

Desenho do estudo – população e recolha de dados

Foi realizada uma análise retrospectiva de todos os doentes com o diagnóstico de neoplasia das vias biliares avançada, loco-regionalmente ou com evidência de metástases à distância, admitidos na consulta de Oncologia HSM no período de 5 anos compreendido entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2014.

Foram incluídos 28 doentes com o diagnóstico de adenocarcinoma das vias biliares confirmado histológica ou citologicamente, à excepção de 5 doentes para os quais não foi possível obter um diagnóstico anátomo-patológico e o mesmo foi definido com base na clínica e nos resultados dos exames de imagem. O diagnóstico de doença avançada foi realizado com base nos relatórios cirúrgicos, anátomo-patológicos e dos exames imagiológicos.

Os tumores foram classificados como carcinomas da vesícula biliar, colangiocarcinomas intra-hepáticos, colangiocarcinomas peri-hilares (tumores de Klatskin) e colangiocarcinomas distais. No caso de 1 tumor descrito como localizado na ampola de Vater, prevaleceu o diagnóstico histopatológico (definindo a origem na via biliar), tendo este sido avaliado conjuntamente com os colangiocarcinomas distais.

Para todos os doentes foram analisados os respectivos processos clínicos (notas e relatórios médicos, resultados analíticos e de outros exames complementares de diagnóstico, e fichas terapêuticas), tendo sido recolhidas informações relativas a: 1) dados pessoais (como a idade, sexo e antecedentes pessoais pertinentes); 2) variáveis clínicas (ECOG-PS, ocorrência de episódios de febre); 3) variáveis biológicas (hemograma, provas hepáticas, marcadores tumorais); 4) características do tumor (localização, estadiamento, locais de metastização, forma de apresentação); 5) dados terapêuticos (tratamentos realizados, ciclos

e linhas de quimioterapia cumpridos, incluindo composição, motivo de suspensão e tipo de resposta); 6) data de óbito/último follow-up.

Análise estatística

A sobrevivência foi calculada, em meses, entre o momento do diagnóstico e a data de óbito ou de último follow-up. A sua variação foi avaliada de acordo com características clínico-patológicas, incluindo a idade, sexo, tumor primário, estadio da doença (loco-regional vs. metastática), locais de metastização (hepática vs. extra-hepática), ECOG-PS, diabetes, icterícia, perda de peso, episódios de febre e valores laboratoriais.

Para todas as variáveis foram considerados os valores no momento do diagnóstico da doença avançada, à exceção dos episódios de febre, avaliados ao longo de todo o follow-up. Os episódios febris foram ainda classificados de acordo com a sua causa aparente infecciosa ou neoplásica, a primeira definida com base na resposta favorável à antibioterapia, associada a alterações clínicas e analíticas compatíveis quando presentes, e a segunda pela resposta positiva à terapêutica corticóide.

A análise estatística foi efectuada com o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 24.0 para Windows. Os testes de coeficiente de correlação de Spearman, teste t de Student, teste de Mann-Whitney e teste de Kruskal-Wallis foram utilizados para a análise bivariada entre a sobrevivência e cada uma das restantes variáveis. Aquelas cuja relação com a sobrevivência foi estatisticamente significativa foram, de seguida, introduzidas no modelo de regressão linear múltipla. O nível de significância foi fixado em $p \leq 0.05$.

Resultados

As principais características demográficas, clínicas e biológicas dos doentes, bem como os aspectos relativos aos tumores no momento do diagnóstico, e os dados terapêuticos estão sumarizados na Tabela 1.

A idade média de diagnóstico foi de 70 anos (51-88 anos), e verificou-se um ligeiro predomínio do sexo feminino (15/28, 53,6%).

Os tumores da vesícula biliar foram os mais frequentemente diagnosticados (10/28, 35,7%), seguidos dos colangiocarcinomas peri-hilares (7/28, 25%), colangiocarcinomas intra-hepáticos (6/28, 21,4%), e colangiocarcinomas distais (5/28, 17,9%).

A maioria dos doentes (17/28, 60,7%) apresentou-se inicialmente com doença loco-regional, tendo os restantes (11/28, 39,3%) sido diagnosticados com doença metastática. Oito doentes (8/28, 28,6%) apresentavam metastização hepática e 6 (6/28, 21,4%) extra-hepática, incluindo: 2 doentes com carcinomatose peritoneal (2/28, 7,1%), 2 doentes com metástases ganglionares (2/28, 7,1%), 1 doente com metástases pulmonares (1/28, 3,6%), 1 doente com metástases ósseas (1/28, 3,6%), e 1 doente com metastização pleural (1/28, 3,6%).

Quando avaliados novamente no final do follow-up, 9 dos 17 (52,9%) doentes com doença loco-regional inicial progrediram para doença metastática, perfazendo um total de 20 doentes com um estadio máximo de doença (20/28, 71,4%). As metástases hepáticas mantiveram-se como as mais frequentes (16/28, 57,1%), seguidas da carcinomatose peritoneal (7/28, 25%), metástases pulmonares (5/28, 17,9%), metástases ganglionares (4/28, 14,3%), e metástases ósseas (3/28, 10,7%). Quatro doentes (4/28, 14,3%) apresentavam doença metastática noutras localizações (incluindo pleura, baço e parede abdominal).

Identificaram-se 4 factores de risco para TVB: litíase biliar, cirrose hepática, colangite esclerosante e Diabetes Mellitus tipo 2. Com efeito, 13 doentes (13/28, 46,4%) apresentavam história previamente conhecida de cálculos biliares ou evidenciaram colecistite crónica em exames anátomo-patológicos de peças cirúrgicas. Entre estes doentes, 6 (6/28, 21,4%) foram diagnosticados com tumores da vesícula biliar e os restantes (7/28, 25%) com colangiocarcinomas. A cirrose hepática (alcoólica) era conhecida em 1 doente com colangiocarcinoma distal (1/28, 3,6%). Outro doente (1/28, 3,6%), seguido previamente por colangite esclerosante associada a colite ulcerosa, desenvolveu um colangiocarcinoma intra-hepático. Quatro dos 28 doentes eram diabéticos tipo 2 (4/28, 14,3%).

Em relação ao ECOG-PS, a maioria dos doentes (18/28, 64,3%) apresentava no momento do diagnóstico um PS 0/1, e os restantes (10/28, 35,7%) um PS 2/3.

No que diz respeito à forma de manifestação da doença, a maioria dos doentes (20/28, 71,4%) apresentou sinais/sintomas, com destaque para a icterícia e a perda de peso como os mais frequentes. De facto, metade dos doentes (14/28, 50%) apresentou-se icterício e/ou com perda ponderal no momento do diagnóstico. Outros sintomas referidos foram a dor abdominal (6/28, 21,4%) e a astenia (3/28, 10,7%). Um doente (1/28, 3,6%) manifestou-se com Síndrome Febril Prolongado e outro através de fractura patológica de vértebra (1/28, 3,6%).

Perto de metade da população (13/28, 46,4%) desenvolveu vários episódios febris ao longo do follow-up: 11 doentes (11/28, 39,3%) de causa infecciosa e 5 (5/28, 17,9%) de origem neoplásica. Em relação aos episódios de causa infecciosa, a maioria cursou sem foco ou agente isolado. Todavia, há a referir que em 7 doentes (7/28, 25%) foram diagnosticados episódios de colangite. Nas situações em que foi identificado um agente infeccioso, as bactérias *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* foram os agentes patogénicos predominantes.

Os valores analíticos no momento do diagnóstico não estavam disponíveis para a totalidade da população. Ainda assim, a destacar os valores médios elevados de bilirrubina e fosfatase alcalina, bem como dos marcadores tumorais.

Em relação ao tratamento, 16 doentes (16/28, 57,1%) foram submetidos a cirurgia prévia, dos quais 13 (13/28, 46,4%) não obtiveram ressecções com margens livres (R1/R2). Metade dos doentes (14/28, 50%) realizou *stenting* biliar prévio, através de CPRE (Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica) ou CPT (Colangiopancreatografia Percutânea Transhepática).

Uma vez admitidos na consulta de Oncologia, 21 doentes (21/28, 75%) apresentavam indicação para quimioterapia sistémica (adjuvante/paliativa), dos quais 20 (20/28, 71,4%) iniciaram tratamentos, 1 doente (1/28, 3,6%) faleceu antes do início da terapia. Quatro doentes (4/28, 14,3%) não apresentavam condições clínicas para realização de quimioterapia, tendo sido acompanhados pelos Cuidados Paliativos (*best supportive care*). Três doentes (3/28, 10,7%) mantiveram-se em vigilância.

Cada doente realizou, em média, um total de 9 ciclos de quimioterapia (1-21 ciclos). O tempo médio entre o diagnóstico e o início de quimioterapia foi de 2,7 meses. Entre os 71,4% (20/28) dos doentes que cumpriram tratamentos: 60,7% (17/28) realizaram esquemas à base

de Gemcitabina; em 10,7% (3/28) optou-te por esquemas alternativos, com base em derivados da platina e/ou fluoropirimidina; 46,4% (13/28) suspenderam a 1ª linha de quimioterapia por progressão da doença; apenas em 3,6% (1/28) a suspensão foi motivada por toxicidade (astenia e alteração da sensibilidade dos membros inferiores sob Gemcitabina+Oxaliplatina); 21,4% (6/28) entraram em férias terapêuticas; 10,7% (3/28) apresentaram resposta completa; 14,3% (4/28) manifestaram doença estável ou resposta parcial (mínima); 28,6% (8/28) estavam em progressão; 17,9% (5/28) tinham falecido no final da 1ª linha de tratamento. Os esquemas de quimioterapia foram bem tolerados, com a ocorrência de apenas 1 evento de grau 3 (neutropenia).

Metade da população (14/28, 50%) realizou uma 2ª linha de quimioterapia, e ¼ (7/28, 25%) 3 ou mais linhas de tratamento. Quatro doentes (4/28, 14,3%) realizaram sessões de radioterapia.

O tempo médio de follow-up foi de 12,4 meses (1-42 meses).

Tabela 1 – Dados demográficos, clínicos, biológicos, tumorais e terapêuticos da população

| Características | n = 28 | % |
|----------------------------------|---------------|----------|
| Idade média (anos) | 70 | |
| Sexo | | |
| Masculino | 13 | 46,4 |
| Feminino | 15 | 53,6 |
| Neoplasia primária | | |
| Vesícula biliar | 10 | 35,7 |
| Colangiocarcinoma intra-hepático | 6 | 21,4 |
| Colangiocarcinoma peri-hilar | 7 | 25 |
| Colangiocarcinoma distal | 5 | 17,9 |
| Estadiamento | | |
| Doença loco-regional | 17 | 60,7 |
| Doença metastática | 11 | 39,3 |

Os valores representam números de doentes (absoluto e percentagem), excepto quando indicado o contrário.

Tabela 1 – Dados demográficos, clínicos, biológicos, tumorais e terapêuticos da população (continuação)

| Características | n = 28 | % |
|---|---------------|---------------|
| Locais de metastização | | |
| Hepática | 8 | 28,6 |
| Extra-hepática: | 6 | 21,4 |
| - Pulmão | 1 | 3,6 |
| - Osso | 1 | 3,6 |
| - Gânglios | 2 | 7,1 |
| - Peritoneu | 2 | 7,1 |
| - Outro | 1 | 3,6 |
| Factores de risco | | |
| Litíase biliar | 13 | 46,4 |
| Cirrose hepática | 1 | 3,6 |
| Colangite esclerosante | 1 | 3,6 |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 4 | 14,3 |
| ECOG-PS | | |
| 0/1 | 18 | 64,3 |
| 2/3 | 10 | 35,7 |
| Icterícia | 14 | 50 |
| Perda ponderal | 14 | 50 |
| Episódios de febre | 13 | 46,4 |
| Infecciosa | 11 | 39,3 |
| Neoplásica | 5 | 17,9 |
| Valores analíticos (média, mínimo, máximo) | | |
| Hemoglobina (g/dL) (n=17) | 11,7 | 9,6 – 13,8 |
| Neutrófilos (x10 ⁹ /L) (n=12) | 6,23 | 1,71 – 11,36 |
| Plaquetas (x10 ⁹ /L) (n=17) | 390 | 152 – 850 |
| Bilirrubina total (mg/dL) (n=15) | 4,1 | 0,05 – 35,7 |
| Fosfatase alcalina (U/L) (n=17) | 433 | 77 – 1424 |
| CA19-9 (U/mL) (n=22) | 10.659 | 4.1 – 207.818 |
| CEA (ng/mL) (n=20) | 92,4 | 0,7 - 1420 |

Os valores representam números de doentes (absoluto e percentagem), excepto quando indicado o contrário.

Tabela 1 - Dados demográficos, clínicos, biológicos, tumorais e terapêuticos da população (continuação)

| Características | | n = 28 | % |
|------------------------|--|--------|--------|
| 1ª linha | Quimioterapia | 20 | 71,4 |
| | Nº total de ciclos (média, mínimo, máximo) | 9 | 1 - 21 |
| | Composição | | |
| | Gemcitabina | 10 | 35,7 |
| | Gemcitabina + Cisplatina | 3 | 10,7 |
| | Gemcitabina + Capecitabina | 3 | 10,7 |
| | Gemcitabina + Oxaliplatina | 1 | 3,6 |
| | Capecitabina | 2 | 7,1 |
| | Capecitabina + Oxaliplatina | 1 | 3,6 |
| | Motivo de suspensão | | |
| | Progressão | 13 | 46,4 |
| | Toxicidade | 1 | 3,6 |
| | Férias terapêuticas | 6 | 21,4 |
| | Resposta | | |
| | Completa | 3 | 10,7 |
| Parcial/Doença estável | 4 | 14,3 | |
| Progressão | 8 | 28,6 | |
| Óbito | 5 | 17,9 | |

Os valores representam números de doentes (absoluto e percentagem), excepto quando indicado o contrário.

Análise de sobrevivência

O tempo médio de sobrevida foi de 14,3 meses (2 – 45 meses).

À última data de follow-up (Setembro de 2016), 27 doentes (27/28, 96,4%) tinham falecido.

Em análise bivariada (Tabela 2), verificou-se que o ECOG-PS (p=0,001), a evidência de doença metastática (p=0,005), a presença de metástases no fígado (p=0,030), bem como em topografia extra-hepática (p=0,031), e a ocorrência de episódios febris infecciosos (p=0,024) têm impacto na sobrevivência. A idade (p=0,989), o género (p=0,258), a localização do tumor primário (p=0,946), a diabetes (p=0,357), a presença de icterícia (p=0,730), a perda ponderal (p=0,346), a ocorrência de episódios de febre (p=0,166), nomeadamente de origem neoplásica (p=0,833), e os valores de hemoglobina (p=0,209),

neutrófilos (p=0,130), plaquetas (p=0,379), bilirrubina (p=0,552), fosfatase alcalina (p=0,410), CA19-9 (p=0,357) e CEA (p=0,315) não parecem influenciar o tempo de sobrevivência dos doentes.

Tabela 2 – Resultados da análise bivariada

| Variáveis | Valor de significância |
|--|------------------------|
| Idade de diagnóstico | p = 0,989 |
| Sexo | p = 0,258 |
| Neoplasia primária (VB vs. CCIH vs. CCPH vs. CCD) | p = 0,946 |
| Doença metastática (vs. locoregional) | p = 0,005 |
| Metástases hepáticas | p = 0,030 |
| Metástases extra-hepáticas | p = 0,031 |
| ECOG-PS | p = 0,001 |
| Diabetes | p = 0,357 |
| Icterícia | p = 0,730 |
| Perda de peso | p = 0,346 |
| Episódios de febre | p = 0,166 |
| Febre de natureza infecciosa | p = 0,024 |
| Febre de natureza neoplásica | p = 0,833 |
| Hemoglobina | p = 0,209 |
| Neutrófilos | p = 0,130 |
| Plaquetas | p = 0,379 |
| Bilirrubina | p = 0,552 |
| Fosfatase alcalina | p = 0,410 |
| CA19-9 | p = 0,357 |
| CEA | p = 0,315 |

Considerou-se estatisticamente significativo um valor $p \leq 0,05$.

VB – vesícula biliar; CCIH – colangiocarcinoma intra-hepático; CCPH – colangiocarcinoma perihilar; CCD – colangiocarcinoma distal.

Quando inseridas, no modelo de regressão linear (Tabela 3), as 5 variáveis com impacto estatisticamente significativo sobre a sobrevivência na análise bivariada, verificou-se que apenas o ECOG-PS mantém o seu valor prognóstico (p = 0,005). Este resultado traduz, assim, o valor de sobrevivência significativamente mais elevado para os doentes com ECOG-PS

0/1, quando comparados com os doentes com ECOG-PS 2/3.

Apesar de não atingir um valor estatisticamente significativo, observou-se uma tendência ($p=0,069$, $<0,1$) para os episódios febris no contexto de infecção terem igualmente impacto sobre a sobrevivência.

A localização do tumor primário, bem como das metástases, não revelou valor prognóstico nesta análise.

Tabela 3 – Resultados do modelo de regressão linear múltipla

| Variáveis | Valor de significância |
|--|-------------------------------|
| Doença metastática (vs. locoregional) | $p = 0,395$ |
| Metástases hepáticas | $p = 0,874$ |
| Metástases extra-hepáticas | $p = 0,903$ |
| ECOG-PS | $p = 0,005$ |
| Febre de natureza infecciosa | $p = 0,069$ |

Considerou-se estatisticamente significativo um valor $p \leq 0,05$.

Discussão

O presente trabalho englobou 28 doentes, com uma idade média de 70 anos, valor de acordo com a idade de diagnóstico estabelecida como mais frequente para estes tumores [1].

Tal como na população estudada, a proporção de doentes de sexo masculino e feminino é geralmente equilibrada, demonstrando aquela que parece ser a tendência para uma ligeira maior prevalência de neoplasias da vesícula biliar em mulheres, e de colangiocarcinomas em homens [1,6].

Dentro deste grupo de tumores, os com origem na vesícula biliar são os mais frequentes, seguidos pelos colangiocarcinomas peri-hilares [1;6]. Também nos 28 doentes avaliados, os tumores com origem nestas duas localizações do tracto biliar foram os mais prevalentes, representando em conjunto perto de 2/3 (60,7%) das neoplasias diagnosticadas.

Como referido anteriormente, os TVB são tumores de natureza agressiva, rapidamente invasivos, com expansão aos tecidos adjacentes, vasos sanguíneos e linfáticos e, através destes, alcançando outras regiões do organismo [6]. O comportamento agressivo destes tumores é, uma vez mais, bem exemplificado pela história natural da doença na amostra estudada. De facto, se inicialmente, a maioria dos doentes (17/28, 60,7%) apresentava doença loco-regional (vs. 11/28, 39,3% doença metastizada), ao longo do follow-up, mais de metade destes (9/17, 53%) evoluiu para doença metastática. No final, mais de 70% dos doentes (20/28, 71,4%) apresentava 1 ou mais órgãos com invasão tumoral, sendo o fígado e o peritoneu os locais mais frequentemente afectados.

São vários os factores de risco identificados para os TVB, a maioria associada à presença de inflamação crónica, como a litíase biliar, a colangite esclerosante, a doença inflamatória intestinal, a cirrose hepática ou infecções crónicas [6]. É amplamente reconhecida a relação entre inflamação e cancro. A presença de um microambiente inflamatório é essencial a todos os tumores, desempenhando um papel decisivo em diferentes fases do seu desenvolvimento, desde a transformação maligna das primeiras células até à invasão e metastização à distância [12].

Na amostra estudada, o factor de risco mais prevalente foi a litíase biliar (13/28, 46,4%). Esta patologia é o principal factor de risco para neoplasia da vesícula biliar, mas o seu papel no surgimento de colangiocarcinoma é menos evidente [6]. Todavia, é de referir que, entre os 13 doentes identificados com litíase biliar nesta análise, 7 (53,8%) foram

diagnosticados com colangiocarcinomas, sem diferenças significativas relativamente à localização anatómica dos tumores.

A diabetes é outro factor de risco descrito para os TVB. Com efeito, uma meta-análise de 15 estudos sobre a associação entre as duas patologias concluiu que indivíduos com diabetes apresentam um risco significativamente maior de virem a desenvolver colangiocarcinoma quando comparados com não-diabéticos [13]. Na população estudada, apenas em 4 doentes (4/28, 14,3%) a diabetes figurava como antecedente pessoal. No entanto, dado o elevado número de doentes pré-diabéticos e diabéticos por diagnosticar em Portugal, é possível que este valor esteja subestimado.

A ressecção cirúrgica completa é o único tratamento potencialmente curativo para estes doentes, embora, como já referido, a maioria apresente doença avançada no diagnóstico, o que compromete drasticamente a resposta obtida [6]. Com efeito, na presente amostra, 57,1% dos doentes (16/28) foram submetidos a cirurgia prévia; destes, mais de 80% (13/16) não obtiveram ressecções com margens livres. Para estes doentes, e para os que se apresentam à partida com doença irresssecável, a realização de quimioterapia está associada a uma maior sobrevida quando comparada com o *best supportive care* [1]. Nesta análise, 17 dos 20 doentes que cumpriram quimioterapia (85%) realizaram esquemas à base de Gemcitabina. De facto, e conforme demonstrado pelo estudo UK ABC-02 [8], a combinação Gemcitabina/Cisplatina é o tratamento de eleição para estes doentes, tendo demonstrado um benefício na sobrevivência independente da idade, género, tumor primário ou estadiamento, e sem um aumento significativo da toxicidade. O benefício parece ser menor para doentes com ECOG-PS 2, para os quais poderá estar indicada uma terapêutica com Gemcitabina em monoterapia [1]. Estudos de fase II suportam igualmente outras combinações, nomeadamente Gemcitabina com Oxaliplatina ou Capecitabina, Capecitabina com Cisplatina ou Oxaliplatina, e 5-fluorouracil com Cisplatina ou Oxaliplatina [6]. A experiência do Serviço de Oncologia HSM confirma a segurança na utilização destas terapêuticas, com a grande maioria das toxicidades relatadas limitadas a grau 1 ou 2.

A sobrevivência média obtida foi de 14,3 meses. Contudo, é importante realçar que neste trabalho a sobrevivência foi calculada a partir da data de diagnóstico, ao contrário da maioria dos restantes trabalhos que utiliza o 1º dia de quimioterapia como ponto de partida para o cálculo desta variável. Tendo em conta que o tempo médio entre o momento do

diagnóstico e o início de quimioterapia na presente amostra foi de 2,7 meses, obtém-se, uma sobrevivência média de 11,6 meses desde o início da terapêutica, valor equiparável ao obtido no estudo UK ABC-02 (11,7 meses) [8].

No que diz respeito à identificação de factores de prognóstico, a única variável com significância estatística em ambas as análises realizadas foi o ECOG-PS ($p=0,005$). Este resultado está em concordância com a maioria dos estudos realizados sobre prognóstico em TVB avançados, que definem o ECOG-PS como um factor de prognóstico robusto [2;3;7;9;14]. Efectivamente, Wasan et al., autores do estudo UK ABC-02, realizaram uma análise de potenciais factores prognósticos a partir da mesma base de dados e identificaram o ECOG-PS 2 como estando associado a um menor tempo de sobrevida ($p<0,001$) [9]. Da mesma forma, Bridgewater et al., numa iniciativa do Grupo de Colaboração Internacional para os TVB, procuraram validar os factores prognósticos propostos pelo estudo UK ABC-02, utilizando uma base de dados de 10 estudos internacionais e independentes sobre TVB. O ECOG-PS demonstrou uma vez mais um valor prognóstico estatisticamente significativo ($p<0,001$). De facto, a proporção de doentes com PS 2 entre a totalidade de doentes que faleceu durante o 1º ano foi 3,4 vezes superior à proporção desses mesmos doentes entre aqueles que não faleceram nesse período, definindo, desta forma, o ECOG-PS 2 como o melhor factor previsível de morte a 1 ano [14].

A avaliação da febre como factor de prognóstico surge na linha do interesse crescente em compreender o papel da inflamação no cancro. De facto, existem estudos que abordam a relação entre outras variáveis de inflamação e a sobrevivência de doentes oncológicos, nomeadamente o score prognóstico de Glasgow, com valor prognóstico significativo [15]. Contudo, no presente estudo, a ocorrência de episódios de febre não esteve associada a um impacto na sobrevivência dos doentes ($p=0,166$).

Em relação à natureza da febre, a origem neoplásica também não demonstrou relação com a sobrevivência ($p=0,833$). Contrariamente, a febre no contexto de infecção revelou uma tendência para influenciar o tempo de sobrevida dos doentes ($p=0,069$), o que realça, na realidade, o potencial valor prognóstico da ocorrência de episódios infecciosos. A infecção é uma complicação frequente em doentes oncológicos, consequência da própria doença e da terapêutica. Um estudo de 2012 [16], sobre o impacto de infecções em doentes oncológicos hospitalizados com doença avançada, obteve uma relação significativa entre a ocorrência de

episódios infecciosos e um menor tempo de sobrevida. No mesmo estudo, a antibioterapia pareceu igualmente desempenhar um efeito positivo sobre a sobrevivência. Na presente amostra, verificou-se uma incidência importante de episódios de colangite (7/28, 25%, com o mesmo doente a poder apresentar vários episódios), e um predomínio de infecções causadas por bactérias gram-negativas.

A diabetes, apesar de ser um factor de risco para TVB, nesta amostra não evidenciou ter impacto sobre a sobrevivência dos doentes ($p=0,357$). Por outro lado, já demonstrou desempenhar um papel relevante na sobrevivência de doentes com outras neoplasias, nomeadamente do sistema gastro-intestinal [17]. O facto de na presente amostra apenas 4 doentes serem diabéticos limita ainda mais os resultados, pelo que mais estudos são necessários para averiguar o potencial factor prognóstico da diabetes em doentes com TVB.

A icterícia é considerada sinal de doença avançada e indicativa de mau prognóstico [6]. Hawkins et al. [18] demonstraram uma correlação estatisticamente significativa ($p<0,0001$) entre a apresentação de icterícia e um menor tempo de sobrevida em doentes com tumores da vesícula biliar. No presente estudo, a presença de icterícia no momento do diagnóstico não se mostrou relacionada com um pior prognóstico ($p=0,730$).

A perda ponderal constituiu a manifestação de doença mais frequente (14/28, 50%), a par da icterícia. Classicamente, a perda de peso tem sido indicada como um factor de prognóstico em diversas neoplasias, estando associada a um menor tempo de sobrevida, bem como a uma menor taxa de resposta à quimioterapia [19]. Todavia, também esta variável não se relacionou de forma estatisticamente significativa com a sobrevivência na presente análise ($p=0,346$).

A presença de doença metastática (vs. locoregional), metástases hepáticas e metástases extra-hepáticas (peritoneu, pulmão, osso, gânglios) demonstraram valor p estatisticamente significativo na análise bivariada, perdendo, no entanto, o mesmo no modelo de regressão linear pelo que, não fica assente neste trabalho o seu valor prognóstico em doentes com TVB. Contudo, a maior parte dos trabalhos sobre o tema é consensual em realçar o valor prognóstico negativo da evidência de doença metastática [2;7;9;11;14]. Em relação aos locais de metastização, os resultados são menos concordantes. Park et al. [7] demonstraram o valor prognóstico da presença de metástases no fígado ($p<0,001$); Peixoto et al. [3] evidenciaram a tendência ($p=0,079$) para o pior prognóstico dos doentes com doença metastática (com ou

sem envolvimento hepático) por oposição aos doentes com metastização hepática exclusiva ou doença locoregional.

A localização do tumor primário não influenciou o prognóstico dos doentes com TVB ($p=0,946$), achado em concordância com a maioria dos trabalhos [2;9;11;14], e contrariando a ideia clássica de um pior prognóstico associado aos tumores da vesícula biliar. Pelo contrário, dois trabalhos identificaram a localização intra-hepática [7] e a extra-hepática [3] como preditivas de menor tempo de sobrevivência.

Os resultados relativos ao impacto na sobrevivência dos valores analíticos (hemograma, provas hepáticas e marcadores tumorais) entre diferentes trabalhos são contraditórios: três estudos identificaram o valor prognóstico do CA19-9 e CEA [2;10;11]; outros três, o possível impacto na sobrevivência dos valores de fosfatase alcalina e bilirrubina [7;10;14]; dois estudos [9;14] associaram a evidência de anemia e neutrofilia com um pior prognóstico. O papel da neutrofilia enquanto marcador de inflamação e conseqüente relação com cancro, nomeadamente nos TVB, tem igualmente sido estudado [20]. Neste trabalho, nenhuma das variáveis analíticas apresentou valor prognóstico.

Em dois estudos [2;14], o sexo masculino esteve associado a pior prognóstico. Neste trabalho, não se observou uma diferença significativa entre géneros ($p=0,258$).

A idade de diagnóstico não parece influenciar o prognóstico dos doentes com TVB em fase avançada ($p=0,989$) [3;7;14].

A baixa incidência dos TVB traduz-se na dificuldade em se realizarem estudos científicos sobre o tema. De facto, a maioria destes é limitada por amostras populacionais pequenas que fragilizam a força estatística dos resultados e, conseqüentemente, a dedução de conclusões com aplicação prática.

A presença de uma amostra reduzida, com origem numa única instituição, e integrada num estudo retrospectivo, não randomizado, constituem limitações óbvias deste trabalho. Apesar disto, vários resultados obtidos foram concordantes com os apresentados por estudos internacionais, com amostras mais expressivas.

A realização de estudos idênticos, de maior dimensão (eventualmente reunindo a experiência de vários centros) é necessária para clarificar, com exactidão, quais os factores com impacto na sobrevivência dos doentes com TVB avançados.

Agradecimentos

Uma primeira palavra de agradecimento ao Prof. Luís Costa pela oportunidade de realizar o Trabalho Final de Mestrado no Serviço de Oncologia HSM.

Um especial obrigado à Dra. Ana Lúcia Costa pela sua disponibilidade, apoio e orientação ao longo da construção do trabalho.

Realçar ainda a ajuda de José Pereira na realização da análise estatística em SPSS.

Por fim, não podia deixar de referir a contribuição de toda a equipa do secretariado do Serviço de Oncologia HSM, em especial da Secretária de Direcção Carla Matos.

Bibliografia

1. Valle JW, Borbath I, Khan SA et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Supplement 5): v28-v37.
2. Kim BJ, Hyung J, Yoo C et al. Prognostic factors in patients with advanced biliary tract cancer treated with first-line gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 740 patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2017; 80 (1): 209-215.
3. Peixoto RD, Renouf D, Lim H. A population based analysis of prognostic factors in advanced biliary tract cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2014; 5 (6): 428-432.
4. Pracht M, Le Roux G, Sulpice L et al. Chemotherapy for inoperable advanced or metastatic cholangiocarcinoma: retrospective analysis of 78 cases in a single center over four years. *Chemotherapy* 2012; 58: 134-141.
5. Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L et al. Tumors of the Ampulla of Vater: histopathologic classification and predictors of survival. *Journal of the American College of Surgeons* 2008; 207 (2): 210-218.
6. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hepatobiliary Cancers. Version 1.2017.
7. Park I, Lee JL, Ryu MH et al. Prognostic factors and predictive model in patients with advanced biliary tract adenocarcinoma receiving first-line palliative chemotherapy. *Cancer* 2009; 115: 4148-4155.
8. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for biliary tract cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 1273-1281.
9. Wasan HS, Valle JW, Palmer DH et al. Predictors of survival in patients with advanced biliary tract cancer: results from the UK ABC-02 randomized phase III trial. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract 199.
10. Agarwal R, Sendilnathan A, Siddiqi NI et al. Advanced biliary tract cancer: clinical outcomes with ABC-02 regimen and analysis of prognostic factors in a tertiary care center in the United States. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2016; 7 (6):996-1003.

11. Ikezawa K, Kanai M, Ajiki T et al. Patients with recurrent biliary tract cancer have a better prognosis than those with unresectable disease: retrospective analysis of a multi-institutional experience with patients of advanced biliary tract cancer who received palliative chemotherapy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2014; 21: 98- 104.
12. Grivennikov S, Greten F, Karin M. *Immunity, Inflammation and Cancer*. *Cell* 2010; 140 (6): 883-899.
13. Jing W, Jiu G, Zoux X et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention* 2012; 21:24.
14. Bridgewater J, Lopes A, Wasan H et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival in advanced biliary tract cancer. *Annals of Oncology* 2016; 27: 134-140.
15. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39 (5): 534-540.
16. Thai V, Lau F, Wolch G et al. Impact of infections on the survival of hospitalized advanced cancer patients. *Journal of pain and symptom management* 2012; 43 (3): 549- 557.
17. Mills K, Bellows C, Hoffmann A et al. Diabetes and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Diseases of the Colon and Rectum* 2015; 56 (11): 1304-1319.
18. Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR et al. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2004; 11: 310-315.
19. Donohoe C, Ryan A, Reynolds J. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology Research and Practice* 2011; Article ID 601434.
20. Tong H, Lu W, Li B et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in biliary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; vol. 8 (n°22): 36857-36868.