

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

JOSÉ EDUARDO MAGRI JÚNIOR

**CARACTERÍSTICAS ANATOMOCLÍNICAS E ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DA
NEOPLASIA INTRADUCTAL PAPILÍFERA DOS DUCTOS BILIARES (IPNB)**

BELO HORIZONTE

2020

JOSÉ EDUARDO MAGRI JÚNIOR

**CARACTERÍSTICAS ANATOMOCLÍNICAS E ANÁLISE DA SOBREVIDA DA
NEOPLASIA INTRADUCTAL PAPILÍFERA DOS DUCTOS BILIARES (IPNB)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Anatomofisiopatogenia Cirúrgica

Linha de Pesquisa: Bases Moleculares das Neoplasias

Orientadora: Profa. Vivian Resende

BELO HORIZONTE

2020

Magri Júnior, José Eduardo.
M212c Características e análise da sobrevida da Neoplasia Intraductal Papilífera dos Ductos Biliares (IPNB) [manuscrito]. / José Eduardo Magri Júnior. - - Belo Horizonte: 2020.
44f.: il.
Orientador (a): Vivian Resende.
Área de concentração: Anatomofisiopatogenia Cirúrgica.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Colangiocarcinoma. 2. Ductos Biliares. 3. Sobrevida. 4. Cistos de Tarlov. 5. Neoplasias Intraductais Pancreáticas. 6. Dissertação Acadêmica. I. Resende, Vivian. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 765



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À
OFTALMOLOGIA

UFMG

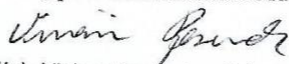
FOLHA DE APROVAÇÃO

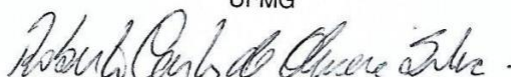
CARACTERÍSTICAS ANATOMOCLÍNICAS E ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DA NEOPLASIA INTRADUCTAL PAPILÍFERA DOS DUCTOS BILIARES (IPNB)

JOSÉ EDUARDO MAGRI JÚNIOR

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração ANATOMOFISIOPATOGENIA CIRÚRGICA, linha de pesquisa Bases Moleculares e Fisiopatológicas de Neoplasias.

Aprovada em 03 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Vivian Resende - Orientador
UFMG


Prof(a). Roberto Carlos de Oliveira e Silva
Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais


Prof(a). Luiz Ronaldo Alberti
UFMG

Belo Horizonte, 3 de fevereiro de 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Humberto José Alves

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

Profa. Helena Maria Gonçalves Becker

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À CIRURGIA E OFTALMOLOGIA**

Profª. Vivian Resende

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À
CIRURGIA E OFTALMOLOGIA**

Profª. Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Túlio Pinho Navarro (Sub-coordenador)

Prof. Marcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Marco Antônio Percope de Andrade

REPRESENTANTE DISCENTE

Artur Willian Caldeira Abreu Veloso

“O homem que considera sua razão infalível está bem perto
do erro.”

Allan Kardec

AGRADECIMENTOS

À Profa. Vivian Resende, amiga de todas as horas, por sempre me receber com carinho, exemplo de competência e dedicação, sem a qual essa dissertação não existiria.

Ao serviço de Anatomia patológica da Faculdade de Medicina da UFMG, pela ajuda na revisão das lâminas.

À Profa. Carla Jorge Machado, pelo auxílio na análise estatística.

Aos alunos da iniciação científica João Carlos de Freitas e Lucas Mauro de Andrade Sucena que nos ajudaram na coleta dos dados.

À minha mãe Maria, pelo carinho, amor e fé. Por sua dedicação aos filhos.

Ao meu pai José Eduardo e meus irmãos Juliana e Marcus, que mesmo distantes, sempre me apoiaram.

À minha esposa querida Elziane, que sempre está ao meu lado, acreditando e apoiando em todos os momentos.

Aos meus filhos queridos Júlia e Luiz Eduardo, maior presente que recebi do Pai nesta vida.

RESUMO

O colangiocarcinoma (CCA) é a segunda neoplasia maligna primária mais frequente no fígado. Duas lesões precursoras são conhecidas, a neoplasia intraepitelial (BillIN) e a neoplasia intraductal biliar papilar do ducto biliar (IPNB). O IPNB (tipo polipoide) demonstra um prognóstico favorável em comparação com o colangiocarcinoma típico (não polipoide). Entretanto, poucos estudos são disponíveis sobre o IPNB na população ocidental. O presente estudo avaliou a prevalência e sobrevida de pacientes com IPNB submetidos a tratamento cirúrgico numa instituição brasileira. Foi realizada coleta prospectiva de dados conforme protocolo de pesquisa do Serviço. A análise estatística foi realizada com teste T student e Fisher e a sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Foram dez colangiocarcinomas do tipo polipoide e 38 não polipoides. A mediana das idades foi 69,5 anos para os polipoides e de 60 para os não polipoides, com cinco (50%) mulheres nos carcinomas polipoides e 23 (60,6 %) nos não polipoides. Cem por cento dos colangiocarcinomas polipoides foram invasivos. Houve associação do carcinoma polipoide com cálculos biliares ($p=0,022$). A frequência de colangiocarcinoma polipoide no colédoco distal (70%) foi significativamente superior aos intra-hepáticos (10%) e peri-hilares (20%) ($p=0,002$). A invasão angiolinfática ($p=0,002$) e perineural ($p=0,009$) foi predominante no colangiocarcinoma não polipoide. Pacientes com carcinoma polipoide tiveram sobrevida superior ao não polipoide ($p<0,05$). Os IPNBs constituíram uma pequena proporção de tumores biliares e foram mais frequentes no colédoco distal. Esses tumores estiveram associados a um melhor resultado em comparação com o carcinoma não polipoide do ducto biliar. A invasão angiolinfática e perineural esteve relacionada ao tipo não polipoide.

Palavras-chave: colangiocarcinoma; IPNB; vias biliares; Invasão angiolinfática; Invasão perineural; sobrevida.

ABSTRACT

Cholangiocarcinoma (CCA) is the second most common primary malignant neoplasm in the liver. Two precursor lesions are known, intraepithelial neoplasia (BillIN) and papillary bile duct intraductal neoplasia (IPNB). IPNB (polypoid type) shows a favorable prognosis compared to typical (non-polypoid) cholangiocarcinoma. However, few studies are available on IPNB in the western population. The present study evaluated the prevalence and survival of patients with IPNB undergoing surgical treatment in a Brazilian institution. Prospective data collection was performed according to the research protocol of the Service. Statistical analysis was performed using the T-Student and Fisher test and survival by the Kaplan-Meier method. There were ten polypoid cholangiocarcinoma and 38 non-polypoid cholangiocarcinoma. The median age was 69.5 years for polypoid and 60 for non-polypoid, with five (50%) women in polypoid carcinomas and 23 (60.6%) in non-polypoid carcinomas. One hundred percent of polypoid cholangiocarcinoma were invasive. Polypoid carcinoma was associated with gallstones ($p = 0.022$). The frequency of polypoid cholangiocarcinoma in the distal choledochal (70%) was significantly higher than intrahepatic (10%) and perihilar (20%) ($p = 0.002$). Angiolymphatic ($p = 0.002$) and perineural ($p = 0.009$) invasion were predominant in non-polypoid cholangiocarcinoma. Patients with polypoid carcinoma had longer survival than non-polypoid carcinoma ($p < 0.05$). IPNBs constituted a small proportion of biliary tumors and were more frequent in the distal bile duct. These tumors were associated with a better outcome compared to nonpolypoid bile duct carcinoma. Angiolymphatic and perineural invasion were related to non-polypoid type.

Keywords: cholangiocarcinoma; IPNB; biliary tree; angiolymphatic invasion; perineural invasion; survival.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

BIIN - Neoplasia intraepitelial

CCA - Colangiocarcinoma

IPNB - Neoplasia intraductal biliar papilar

IAG - Instituto alfa de gastroenterologia

IPMN - Neoplasia mucinosa papilar intraductal

UICC - Union for International Cancer Control

HE - Hematoxilina e eosina

FA - Fosfatase alcalina

GGT - Gama glutamil transferase

WHO - World Health Organization

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa

HC UFMG - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

CA 19.9 - Antígeno de carboidrato 19-9

CEA - Antígeno carcinoembrionário

TNM - Tumor (T), linfonodos (N) e metástase (M)

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

DP - Desvio padrão

IIQ - Intervalo interquartílico

U/ml - Unidade por mililitro

g/dl - Grama por decilitro

mg/ml - Miligrama por mililitro

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Colangiocarcinoma intra-hepático do tipo polipoide (a) Ressonância Magnética mostrando dilatação da via biliar intra-hepática, observar lesão no interior do ducto biliar (seta); (b) Aspecto macroscópico do tumor com crescimento exofítico para o interior dos ductos biliares (seta); (c) Aspecto microscópico da lesão no interior dos ductos biliares (seta); (d) detalhe da arquitetura papilífera, coloração HE. 23
- Figura 2** - (a) Colangiocarcinoma no colédoco distal do tipo polipoide (seta); (b) Coloração pela HE mostrando crescimento exofítico polipoide ocupando o interior do ducto biliar (★), parede do ducto biliar (seta); (c) Detalhe da arquitetura papilífera mostrando as células epiteliais ancoradas num eixo fibrovascular. 23
- Figura 3** - Colangiocarcinoma perihilar do tipo não polipoide (típico) (a) Colangiorressonância magnética mostrando dilatação das vias biliares intra-hepáticas e falha de enchimento na região perihilar (seta); (b) Aspecto microscópico do tumor mostrando proliferação dos ductos biliares e estroma desmoplásico, coloração HE. 24
- Figura 4** - Colangiocarcinoma intra-hepático do tipo não polipoide.(a) Tomografia Computadorizada mostrando lesão intra-hepática (seta); (b) Aspecto macroscópico da lesão (seta); (c) Aspecto microscópico mostrando proliferação ductular e estroma desmoplásico, coloração HE. 24
- Figura 5** - Curva de sobrevida geral, pelo método de Kaplan Meier, em pacientes com colangiocarcinomas do tipo polipoide e não-polipoide em pacientes submetidos a ressecção com intenção curativa. 31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Associação entre as variáveis clinicodemográficas em pacientes com colangiocarcinoma do tipo polipoide e não polipoide, submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa. 27

Tabela 2 - Associação entre as variáveis laboratoriais pré-operatórias em pacientes com colangiocarcinoma do tipo polipoide e não polipoide, submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa. 28

Tabela 3 - Associação entre as variáveis anatomopatológicas em pacientes com colangiocarcinoma do tipo polipoide e não polipoide, submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa. 30

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	RELEVÂNCIA.....	18
3	OBJETIVOS.....	19
3.1	OBJETIVO GERAL.....	19
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
4	MÉTODO.....	20
4.1	ASPECTOS ÉTICOS	20
4.2	PACIENTES	20
4.3	DADOS CLÍNICOS	21
4.4	CRITÉRIOS PARA A CLASSIFICAÇÃO EM POLIPÓIDE E NÃO-POLIPÓIDE.....	22
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
6	RESULTADOS.....	26
6.1	CARACTERÍSTICAS CLINICODEMOGRÁFICAS E LABORATORIAIS EM RELAÇÃO À CLASSIFICAÇÃO DOS COLANGIOMAS EM POLIPOIDES E NÃO- POLIPÓIDES.....	26
6.2	CARACTERÍSTICAS DAS VARIÁVEIS ANATOMOPATOLÓGICAS EM RELAÇÃO À CLASSIFICAÇÃO DOS COLANGIOMAS EM POLIPOIDES E NÃO- POLIPÓIDES.....	29
6.3	ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA	31
7	DISCUSSÃO.....	32
8	CONCLUSÃO	38
9	REFERÊNCIAS.....	39
10	ANEXO.....	43
10.1	ANEXO 1. ESTADIAMENTO TNM/AJCC PARA COLANGIOMAS INTRA- HEPÁTICO	43
10.2	ANEXO 2. ESTADIAMENTO TNM/AJCC PARA COLANGIOMAS PERI- HILAR	44
10.3	ANEXO 3. ESTADIAMENTO TNM/AJCC PARA COLANGIOMAS EXTRA- HEPÁTICO	45

1 INTRODUÇÃO

O colangiocarcinoma (CCA) é a segunda neoplasia maligna primária mais frequente no fígado e representa cerca de 3% de todos os cânceres gastrointestinais. Tem origem do epitélio dos ductos biliares intra ou extra-hepáticos. Alguns fatores de risco para os colangiocarcinomas já foram estabelecidos, como infecções parasitárias, colangite esclerosante primária, cistos dos ductos biliares, hepatolitíase e algumas toxinas. Outros potenciais fatores de risco incluem doença inflamatória intestinal, vírus da hepatite B e C, cirrose hepática, diabetes mellitus, obesidade, alcoolismo, tabagismo e mutações genéticas[1].

Duas lesões precursoras, seguindo a sequência displasia-neoplasia, têm sido associadas ao desenvolvimento de colangiocarcinoma invasivo. A primeira é a lesão microscópica de epitélio displásico micropapilar, displasia biliar ou neoplasia intraepitelial (BillN). A segunda, é a neoplasia intraductal biliar papilar do ducto biliar (IPNB)[2].

O IPNB se caracteriza por apresentar um sistema biliar dilatado ou cístico, além de lesões epiteliais papilares multifocais com ou sem produção de mucina. Esses tumores papilares intraluminais dos ductos biliares intra ou extrahepáticos, geralmente, exibem displasia pré-cancerosa ou são carcinomas bem diferenciados *in situ* [3].

A neoplasia papilar intraductal do trato biliar foi reconhecida como entidade patológica distinta pela Organização Mundial da Saúde em 2010 e pode ser

classificada em três graus histológicos: IPNB com neoplasia intraepitelial de baixo grau ou intermediário, IPNB com neoplasia intraepitelial de alto grau e IPNB associado a carcinoma invasivo. IPNB com displasia baixa ou intermediária e neoplasia intraepitelial de alto grau são consideradas IPNB pré-malignas e não invasivas, enquanto que a IPNB associado ao carcinoma invasivo é considerada IPNB maligna e invasiva[4]

O IPNB apresenta crescimento intraluminal do tipo polipoide, incluindo quatro subtipos histológicos descritos: pancreatobiliar, intestinal, gástrico e oncocítico. [5-8] O IPNB pode estar associado à disseminação superficial de células carcinomatosas ao longo da mucosa das vias biliares, sem invasividade .[3] Essas lesões foram, anteriormente, denominadas papilomas, adenomas papilares, papilomatose (quando múltiplos) ou tumores do ducto biliar secretores de mucina. O IPNB é considerado a contrapartida da neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) do pâncreas. [2, 5, 9]

Da literatura asiática, é sabido que o IPNB demonstra um prognóstico favorável em comparação com o colangiocarcinoma típico. Isso pode estar relacionado ao seu crescimento intraluminal em vez de crescimento infiltrado periductal.[4, 10, 11] Entretanto, poucos estudos são disponíveis sobre o IPNB na população ocidental.

Neste contexto, o presente estudo propõe avaliar a prevalência e sobrevida de pacientes com IPNB submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa numa instituição brasileira. A elucidação de sua epidemiologia em diferentes populações poderá contribuir para a melhor compreensão deste tipo raro de neoplasia.

2 RELEVÂNCIA

Apesar do progresso no entendimento da fisiopatologia dos colangiocarcinomas nos últimos anos, esse conhecimento não refletiu em melhora significativa na sobrevida dos pacientes, principalmente, nos casos de tumores irresssecáveis.

O estudo dos IPNBs, com identificação de potenciais alvos para o tratamento quimioterápico, é essencial para tornar possível a seleção de pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento com fármacos específicos. A identificação de grupos de pacientes com subtipos menos agressivos e com maior sobrevida poderia contribuir para o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes para os tipos mais agressivos, para os quais ainda não existem tratamentos quimioterápicos eficazes.

Além disso, ainda não existem estudos sobre a prevalência de IPNB na população brasileira. É importante sabermos se em nossa população o comportamento biológico desses tumores é semelhante ao de outros países, nos quais já foram melhor estudados, principalmente na população asiática.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a prevalência e sobrevida de pacientes com neoplasia papilífera do ducto biliar (IPNB) em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de colangiocarcinoma.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Classificar os colangiocarcinomas ressecados em polipoide (IPNB) e não polipoide de acordo com critérios histopatológicos;

Relacionar os tipos histológicos com as variáveis clinicodemográficas, laboratoriais e anatomopatológicas;

Verificar se existe diferença na sobrevida entre os dois tipos histológicos

4 MÉTODO

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP - UFMG). O número de referência do projeto é: CAAE – 37156714.6.0000.5149.

4.2 PACIENTES

Foram selecionados todos os pacientes com diagnóstico histológico de colangiocarcinoma, que foram submetidos a tratamento cirúrgico no Serviço de Cirurgia do Fígado, Vias biliares, Pâncreas e Baço, do Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2018, gerando um total de 48 pacientes, sendo 20 homens e 28 mulheres.

Quarenta e oito pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa. Foram realizadas 13 (27%) hepatectomias direitas, 2 (4,1%) trissegmentectomias direitas e 15 (31,3%) hepatectomias esquerdas, associadas à ressecção do segmento um, 5 (10,4%) bissegmentectomias (duas incluindo os segmentos 2 e 3 e três dos segmentos 6 e 7) e uma ressecção isolada do segmento 6 (2%). Foram realizadas ainda, 11 (23%) duodenopancreatetectomias e uma (2%) ressecção isolada da via biliar extra-hepática.

4.3 DADOS CLÍNICOS

Foi realizado estudo transversal com coleta prospectiva de dados conforme protocolo de pesquisa do Serviço. Os seguintes dados foram obtidos dos prontuários dos pacientes: sexo, idade, história pregressa, história de tabagismo ou etilismo, presença de cálculos biliares, história familiar para neoplasia, tipo histológico, estadiamento dos tumores e sobrevida após o tratamento. Os dados referentes à sobrevida foram obtidos pela consulta nos prontuários ou por contato telefônico com os familiares, quando as consultas foram interrompidas sem notificação do óbito.

Foram coletados dados referentes aos exames laboratoriais (bilirrubinas, Ca19.9 e CEA). A classificação quanto à localização anatômica dos tumores e o estadiamento foram baseados na descrição dos estudos radiológicos (Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética e/ou Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética) associados aos achados da descrição cirúrgica e estudo anatomopatológico.

As lâminas, coradas em hematoxilina e eosina, foram revisadas para obter-se a classificação histológica em polipoide e não polipoide e obtenção das características histopatológicas: grau de diferenciação, invasão angiolinfática e perineural, medida do tumor, acometimento linfonodal e margens cirúrgicas livres ou comprometidas. A classificação e estadiamento seguiram o padrão TNM da AJCC/UICC (American Joint Cancer Committee/Union for International Cancer Control – 7ª edição)[12, 13]. A classificação TNM, detalhada de acordo com a classificação anatômica, pode ser vista nos anexos 1, 2 e 3.

4.4 CRITÉRIOS PARA A CLASSIFICAÇÃO EM POLIPÓIDE E NÃO-POLIPÓIDE

Foram considerados colangiocarcinomas polipoides quando havia descrição de lesão polipoide macroscopicamente visível preenchendo os ductos biliares. Na microscopia, considerou-se polipoide quando havia a presença de lesão com crescimento papilífero para o interior dos ductos biliares, com as células se apoiando em um eixo fibrovascular, conforme ilustrado na Figura 1 (intra-hepático) e Figura 2 (colédoco distal). Aqueles colangiocarcinomas que não estiveram dentro destes critérios foram considerados colangiocarcinomas típicos (Figuras 3 e 4).

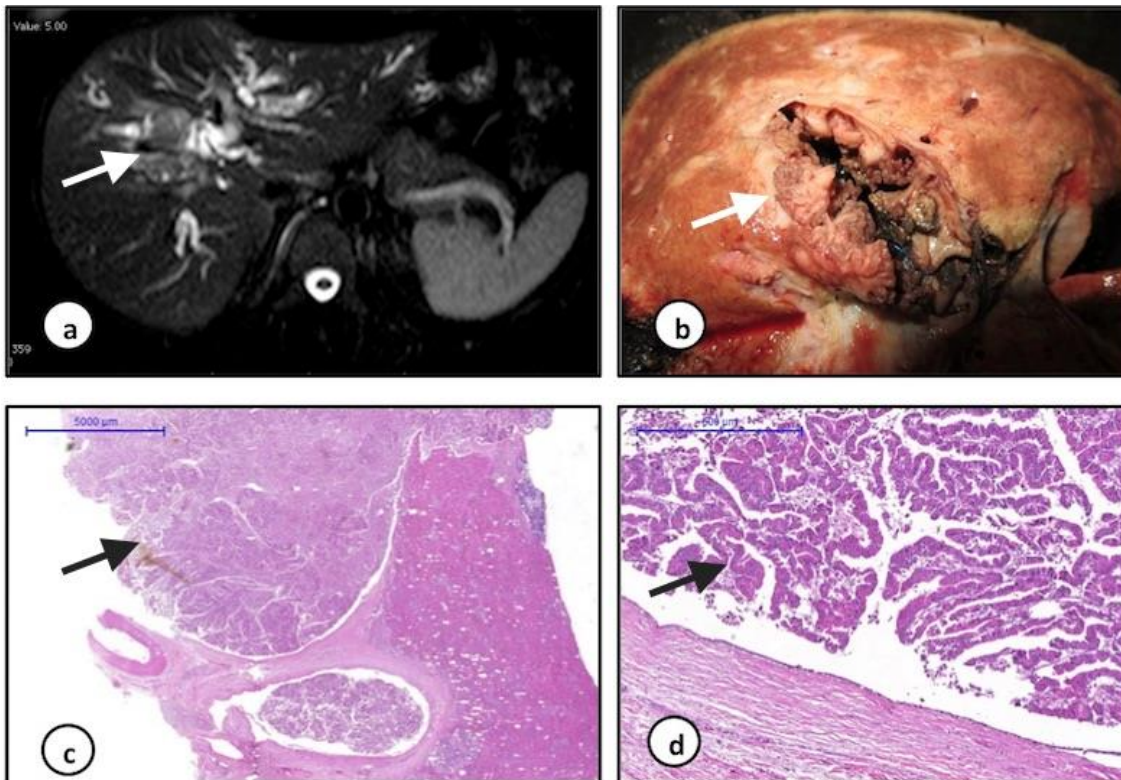


Figura 1 - Colangiocarcinoma intra-hepático do tipo polipoide (a) Ressonância Magnética mostrando dilatação da via biliar intra-hepática, observar lesão no interior do ducto biliar (seta); (b) Aspecto macroscópico do tumor com crescimento exófitico para o interior dos ductos biliares (seta); (c) Aspecto microscópico da lesão no interior dos ductos biliares (seta); (d) detalhe da arquitetura papilífera, coloração HE.

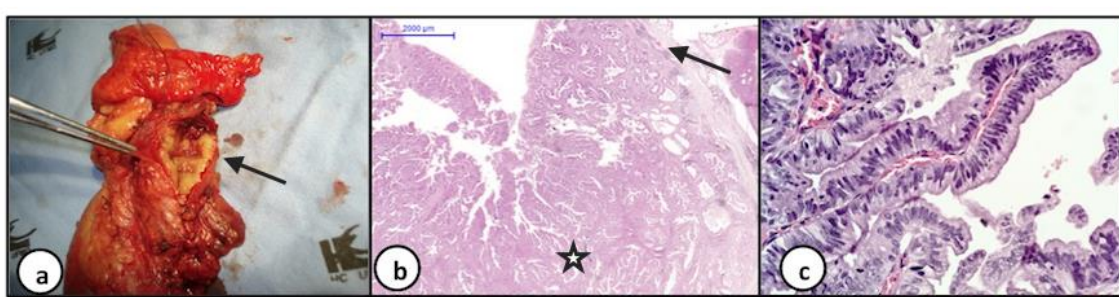


Figura 2 - (a) Colangiocarcinoma no colédoco distal do tipo polipoide (seta); (b) Coloração pela HE mostrando crescimento exófitico polipoide ocupando o interior do ducto biliar (★), parede do ducto biliar (seta); (c) Detalhe da arquitetura papilífera mostrando as células epiteliais ancoradas num eixo fibrovascular.

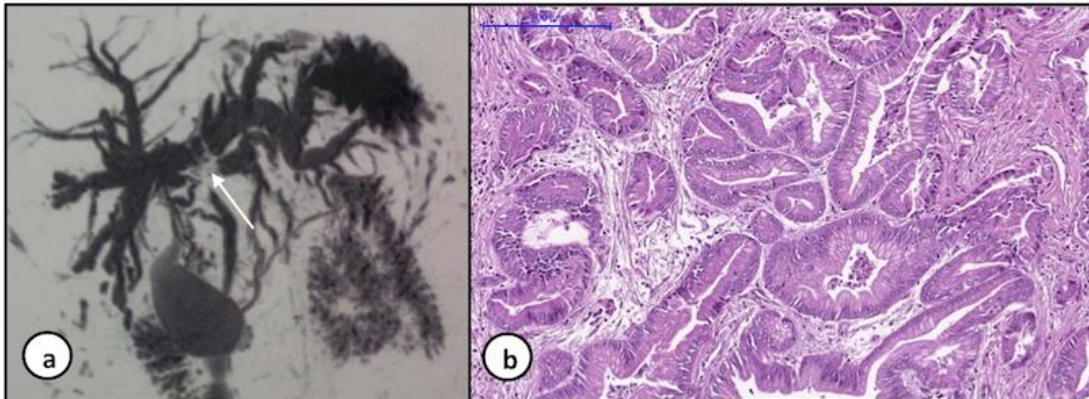


Figura 3 - Colangiocarcinoma perihilar do tipo não polipoide (típico) (a) Colangiorressonância magnética mostrando dilatação das vias biliares intra-hepáticas e falha de enchimento na região perihilar (seta); (b) Aspecto microscópico do tumor mostrando proliferação dos ductos biliares e estroma desmoplásico, coloração HE.

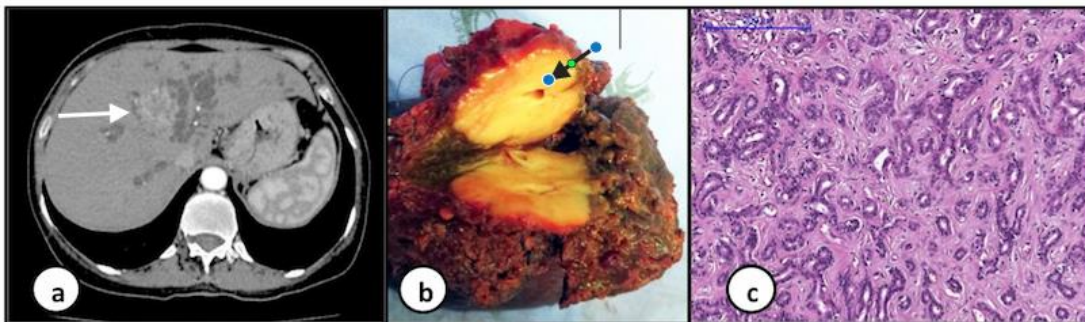


Figura 4 - Colangiocarcinoma intra-hepático do tipo não polipoide. (a) Tomografia Computadorizada mostrando lesão intra-hepática (seta); (b) Aspecto macroscópico da lesão (seta); (c) Aspecto microscópico mostrando proliferação ductular e estroma desmoplásico, coloração HE.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para comparar a distribuição das categorias das variáveis do estudo segundo a classificação em polipoide e não polipoide foi feito o teste t de Student para as variáveis contínuas, com distribuição gaussiana, e o teste do Qui-quadrado para as variáveis categóricas ($n > 4$) ou teste de Fisher ($n < 5$).

A análise de sobrevida teve como variável dependente a ocorrência de óbito em relação ao tempo, o qual foi mensurado em meses. Para análise de sobrevida foram excluídos os casos de óbitos de pacientes ocorridos em até 30 dias do pós-operatório. Constituíram-se curvas de sobrevida para as variáveis pelo método de Kaplan-Meier; na comparação entre grupos, utilizou-se o teste Logrank e o teste de Wilcoxon.

Em todas as análises, o nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$).

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS CLINICODEMOGRÁFICAS E LABORATORIAIS EM RELAÇÃO À CLASSIFICAÇÃO DOS COLANGIOCARCINOMAS EM POLIPOIDES E NÃO-POLIPÓIDES

A tabela 1 mostra que 48 pacientes tiveram o tratamento cirúrgico para o colangiocarcinoma, dez do tipo polipoide e 38 do tipo não polipoide. Foram cinco (50%) mulheres nos carcinomas polipoides e 23 (60,6 %). A mediana das idades foi 69,5 anos para os polipoides e de 60 anos para os não polipoides. Houve maior número de pacientes tabagistas entre os carcinomas não polipoides, porém, não atingiu significância estatística ($p=0,08$). Cem por cento dos colangiocarcinomas polipoides eram invasivos. Houve maior associação do carcinoma polipoide com a presença de cálculos biliares ($p=0,022$).

A tabela 2 mostra que não houve associação do tipo histológico com as variáveis laboratoriais.

Tabela 1 - Associação entre as variáveis clinicodemográficas em pacientes com colangiocarcinoma do tipo polipóide e não polipóide, submetidos à ressecção cirúrgica com intenção curativa.

Variáveis	Tipo de crescimento		Valor p
	Polipóide (n=10)	Não-polipóide (n=38)	
Gênero			
Masculino	5 (50,0%)	15 (39,5%)	0,548
Feminino	5 (50,0%)	23 (60,5%)	
Idade (anos)			
Média (DP)	64,8 (16,1)	59,1 (11,3)	0,197
Mediana (IIQ)	69,5 (19)	60 (15)	0,141
Mínimo; Máximo	34; 83	31; 78	
Tabagismo			
Não	8 (80,0%)	18 (47,4%)	0,084
Sim	2 (20,0%)	20 (52,6%)	
Etilismo			
Não	8 (80,0%)	24 (63,2%)	0,460
Sim	2 (20,0%)	14 (36,8%)	
Câncer prévio			
Não	9 (90,0%)	35 (92,1%)	>0,999
Sim	1 (10,0%)	3 (7,9%)	
História Familiar			
Não	6 (60,0%)	27 (71,1%)	0,456
Sim	4 (40,0%)	10 (26,3%)	
Cálculos			
Não	5 (50,0%)	32 (84,2%)	0,022
Sim	5 (50,0%)	6 (15,8%)	
Stent			
Não	7 (70,0%)	29 (76,3%)	0,695
Sim	3 (30,0%)	9 (23,7%)	

DP = Desvio padrão; IIQ = Intervalo interquartilico; Teste Qui-quadrado; Teste de Fisher; Teste T-student .

Tabela 2 - Associação entre as variáveis laboratoriais pré-operatórias em pacientes com colangiocarcinoma do tipo polipóide e não polipóide, submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

Variáveis	Tipo de crescimento		Valor p
	Polipóide (n=10;21%)	Não-polipóide (n=38;79%)	
CA 19.9 (U/ml)			
Média (DP)	1540 (3199)	773 (2050)	0,403
Mediana (IIQ)	110 (1304)	73,5 (333)	0,501
Mínimo; Máximo	2,5; 9914	<1,4; 9890	
Bilirrubina total (mg/dl)			
Média (DP)	7,07 (7,19)	8,11 (8,65)	0,730
Mediana (IIQ)	4,4 (13,4)	2,84 (15,4)	0,785
Mínimo; Máximo	0,6; 19,6	0,2; 25,8	
Bilirrubina direta (mg/dl)			
Média (DP)	6,69 (6,65)	7,35 (8,27)	0,830
Mediana (IIQ)	4,5 (12,4)	2,29 (14,9)	0,777
Mínimo; Máximo	0,44; 17,5	0,1; 23,7	
Albumina (g/dl)			
Média (DP)	3,66 (0,55)	3,38 (0,78)	0,320
Mediana (IIQ)	3,84 (1,2)	3,4 (1,1)	0,390
Mínimo; Máximo	3; 4,3	1,6; 4,46	
AST			
Média (DP)	106 (76)	103 (93)	0,930
Mediana (IIQ)	82 (45)	65 (102)	0,581
Mínimo; Máximo	37; 252	17; 385	
ALT			
Média (DP)	101 (57)	110 (117)	0,823
Mediana (IIQ)	89 (73)	76,5 (76)	0,479
Mínimo; Máximo	27; 202	20; 510	
Fosfatase alcalina			
Média (DP)	573 (442)	493 (621)	0,708
Mediana (IIQ)	419 (523)	323 (374)	0,274
Mínimo; Máximo	137; 1468	75; 2768	
GGT			
Média (DP)	552 (335)	579 (633)	0,899
Mediana (IIQ)	587 (451)	272 (797)	0,479
Mínimo; Máximo	27; 1186	22,2; 2627	

DP = Desvio padrão; IIQ = Intervalo interquartilico; Teste Qui-quadrado; Teste de Fisher; Teste T-student.

6.2 CARACTERÍSTICAS DAS VARIÁVEIS ANATOMOPATOLÓGICAS EM RELAÇÃO À CLASSIFICAÇÃO DOS COLANGIOCARCINOMAS EM POLIPOIDES E NÃO-POLIPOIDES

A Tabela 3 mostra as características anatomopatológicas dos colangiocarcinomas. Entre os 48 casos de colangiocarcinomas, 14 (29%) foram intra-hepáticos, 22 (45,8%) peri-hilares e 12 (25%) distais. Entre os 12 colangiocarcinomas distais, sete (58,3%) foram do tipo polipóide. Entre os 14 intra-hepáticos apenas um (7,1%) foi polipóide e entre os 22 peri-hilares, dois (9,1%) foram polipóides. A frequência de colangiocarcinoma do tipo polipóide no colédoco distal (70%) foi significativamente superior em relação àqueles intra-hepáticos (10%) e peri-hilares (20%) ($p=0,002$).

Não houve diferença quanto ao estadiamento TNM em relação à classificação polipóide e não polipóide. A invasão angiolinfática ($p=0,002$) e perineural ($p=0,009$) foi significativamente predominante no colangiocarcinoma do tipo não-polipóide.

Tabela 3 - Associação entre as variáveis anatomopatológicas em pacientes com colangiocarcinoma do tipo polipóide e não polipóide, submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa.

Variáveis	Tipo de crescimento		Valor p
	Polipóide (n=10)	Não-polipóide (n=38)	
Classificação Anatômica			
Intra-hepático	1 (7,1%)	13 (96,9%)	0,002
Peri-hilar	2 (9,1%)	20 (90,9%)	
Colédoco distal	7 (58,3%)	5 (41,7%)	
Estadio T			
T1	2 (20,0%)	4 (10,5%)	0,776
T2	4 (40,0%)	17 (44,7%)	
T3	1 (10,0%)	7 (18,4%)	
T4	3 (30,0%)	9 (23,7%)	
Estadio N			
N0	5 (50,0%)	24 (63,2%)	0,449
N1	5 (50,0%)	14 (36,8%)	
Estadio TNM			
I	3 (30,0%)	7 (18,4%)	0,763
II	4 (40,0%)	12 (31,6%)	
III	2 (20,0%)	10 (26,3%)	
IV	1 (10,0%)	9 (23,7%)	
Grau de diferenciação			
Bem	3 (30,0%)	8 (21,1%)	0,446
Moderado	7 (70,0%)	25 (65,8%)	
Pouco	0 (0,0%)	5 (13,1%)	
Invasão angiolímfática			
Não	5 (50,0%)	6 (15,8%)	0,002
Sim	5 (50,0%)	32 (84,2%)	
Invasão perineural			
Não	6 (60,0%)	6 (15,8%)	0,009
Sim	4 (40,0%)	32 (84,2%)	
Margens			
Livre	7 (70,0%)	23 (60,5%)	0,695
Comprometida	3 (30,0%)	15 (39,5%)	

Teste Qui-quadrado; Teste de Fisher

6.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Na análise de sobrevida verificou-se que os pacientes com carcinoma do tipo polipóide tiveram sobrevida superior àqueles com colangiocarcinoma não polipóide (figura 5, $p < 0,05$).

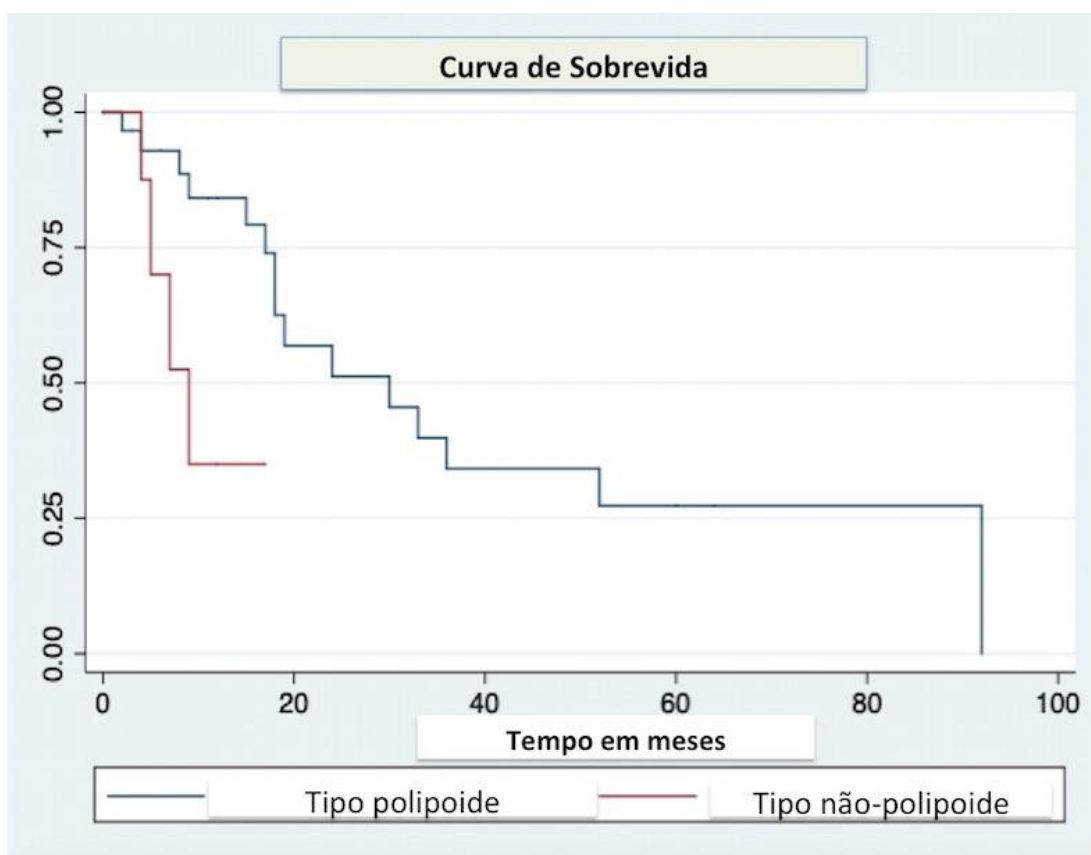


Figura 5 - Curva de sobrevida geral, pelo método de Kaplan Meier, em pacientes com colangiocarcinomas do tipo polipóide e não-polipóide em pacientes submetidos a ressecção com intenção curativa.

7 DISCUSSÃO

Apesar do progresso no entendimento da fisiopatologia dos colangiocarcinomas nos últimos anos, esse conhecimento não refletiu em melhora significativa na sobrevida dos pacientes, principalmente, nos casos de tumores irresssecáveis[14-16]. Este estudo descreve as características clínicas e patológicas de pacientes submetidos à cirurgia para IPNB (polipoide) e colangiocarcinoma típico (não-polipóide) e acrescenta informações relevantes a literatura que, ainda, é escassa sobre esse tópico, sobretudo, no ocidente.

O IPNB é lesão precursora de colangiocarcinoma invasivo que, atualmente, é considerado distinto do outro precursor mais comum (BillIN)[9, 17]. Considerando que BillIN é tipicamente "plano" e macroscopicamente não-visível, ao contrário, o IPNB leva a lesões intraluminais macroscopicamente visíveis[3]. Quando associado ao BillIN, o carcinoma invasivo, geralmente, demonstra uma reação estromal desmoplásica e padrão tubular. Por outro lado, o IPNB leva a lesões biliares de crescimento tumoral papilar luminal. Como resultado do preenchimento tumoral (com ou sem mucina), este último leva a dilatação cística ou fusiforme do ducto biliar[3, 17].

A alta taxa de doença invasiva em pacientes com IPNB é consistente com trabalhos ocidentais, mas é mais alta do que a maioria das séries asiáticas [6, 8-10, 18]. A discrepância nas taxas de invasão entre as duas regiões não é totalmente compreendida. Hepatolitíase e infecção do fígado foram identificados como fatores de risco em pacientes asiáticos, [1, 19] o que pode sugerir uma

diferença na fisiopatologia. A maior incidência de colangiocarcinomas no continente asiático também pode explicar a maior taxa de IPNB nesta região. Nossos resultados estão em consonância com a literatura ocidental, uma vez que, cem por cento dos IPNB foram invasivos na presente casuística.

Este trabalho demonstra que pacientes com IPNB invasivo tendem a se apresentar de maneira semelhante aos pacientes com colangiocarcinoma típico. Apesar de a elevação isolada de enzimas canaliculares (FA e GGT) ter sido observada com maior frequência nos pacientes com IPNB invasivos em nossa casuística, estes valores não atingiram significância estatística. O IPNB também parece ser muito mais comumente associado a sintomas precoces de dor, icterícia ou colangite intermitente [6, 18].

A literatura asiática sugere que a colangioscopia pré-operatória e congelação intra-operatória devam ser mais rotineiramente utilizadas em pacientes com IPNB [1, 20, 21]. A hipótese é de que, devido ao crescimento intraluminal do IPNB, essas modalidades podem delinear melhor a extensão da doença e aumentar a probabilidade de uma ressecção R0. Como a maioria dos pacientes, no presente estudo, não teve um diagnóstico pré-operatório do IPNB, isso talvez fosse inviável em nosso meio. Três pacientes com IPNB invasivo tiveram margens positivas, levando à ressecção R1. Entretanto, este percentual não foi significativo em relação ao colangiocarcinoma típico. Colangioscopia pré-operatória não foi realizada em nenhum dos pacientes desta série e o exame de congelação intra-operatória foi usado a critério do cirurgião.

No presente estudo, 21% dos carcinomas dos ductos biliares ressecados atenderam à definição patológica de IPNB [4]. Publicações anteriores

encontraram uma incidência de IPNBs entre todos os carcinomas do ducto biliar variando de 7% a 38 % [1, 8, 17, 22, 23].

A literatura sugere que os IPNBs parecem ser mais comuns na árvore biliar extra-hepática, embora eles possam ser encontrados de forma síncrona nos ductos biliares intra e extra-hepáticos[1, 3, 18]. Neste estudo, identificou-se a predominância do IPNB no colédoco distal e tivemos apenas uma caso de IPNB intra-hepático do lado direito do fígado, ao contrário de outras séries[1, 6, 22], que constataram uma maior incidência (80%) dos IPNBs intra-hepáticos no fígado esquerdo.

Apesar da World Health Organization (WHO) incluir os colangiocarcinomas peri-hilares e distais na modalidade extra-hepática, sabe-se que possuem diferentes comportamentos biológicos e respondem de forma distinta à quimioterapia e, talvez, por essa razão, devessem ser classificados separadamente. Em uma revisão sistemática, Wiggers *et al* mostraram diferenças significativas na expressão de biomarcadores entre os colangiocarcinomas intra-hepáticos e os extra-hepáticos, sugerindo que devam ser tratados como tumores distintos[24]. No presente trabalho utilizamos uma classificação como a de Ercolani *et al* que dividiram os CCA em três subgrupos (intra-hepáticos, perihilares e distais). Este autores concluíram que os colangiocarcinomas parecem ser o mesmo tipo de tumor, mas dependendo da localização, apresentam diferentes propriedades para invadir estruturas adjacentes, o que também pode influenciar no prognóstico[25].

A sobrevida dos pacientes com IPNB tem sido consistentemente melhor do que aqueles com colangiocarcinoma convencional do ducto biliar [4, 8, 10, 11,

18, 22, 26, 27]. Rocha *et al.* demonstraram, em uma coorte de pacientes com colangiocarcinoma hilar, que o fenótipo polipóide também esteve associado a uma melhor sobrevida [8]. Não está claro se isso deve ser atribuído à biologia inerente a esses tumores ou ao crescimento, principalmente, de padrão intraductal do IPNB que pode predispor a um diagnóstico precoce de obstrução biliar, antes que ocorra a invasão nos tecidos circunjacentes [4, 8, 10, 28].

Como em nosso estudo todos os colangiocarcinomas polipóides foram invasivos e, portanto, ressecados em estágios já avançados, não foi possível avaliar IPNB iniciais. Apesar disso, a sobrevida geral para os pacientes com colangiocarcinoma polipóides, também foi superior aos não polipóides. A invasão angiolinfática e perineural, características histopatológicas associadas a mal prognóstico para a maioria das neoplasias malignas, podem ter influenciado positivamente na melhor sobrevida em nossos pacientes com colangiocarcinoma polipóide, uma vez que, estes tumores apresentaram invasividade angiolinfática e perineural, estatisticamente, menores em relação aos não-polipóides.

A maioria dos IPNB é encontrada no hilo e no sistema ductal biliar do lado esquerdo[8, 18, 28]. No entanto, apesar de sua localização variável, o local primário parece não interferir no curso da doença ou seu prognóstico, pois não houve diferença na sobrevida de acordo com o local anatômico de origem [26]. Segundo Rocha *et al*, o carcinoma extra-hepático do ducto biliar não demonstrou diferença nos resultados cirúrgicos ou na sobrevida específica da doença entre os tumores proximal e distal após ressecção R0 [8]. Outro estudo de pacientes com IPNB não encontrou diferenças clínicas ou patológicas com base na localização

primária do tumor[28]. No presente estudo, não foi realizado estudo de sobrevida por categorias específicas. Esta análise será feita na continuidade desta pesquisa.

A principal contribuição deste trabalho foi a informação de dados clínicos e patológicos sobre pacientes com uma doença que ainda é pouco conhecida no Brasil. Até o momento, nenhum artigo, em nosso país, descreveu uma série de pacientes desse tamanho.

As principais limitações deste estudo residem em seu desenho retrospectivo. Apenas uma minoria de pacientes com IPNB pôde ser identificada por imagem no pré-operatório, limitando assim nossa capacidade de rastrear adequadamente esse diagnóstico. Todos os pacientes do estudo foram submetidos à ressecção e, portanto, estavam sujeitos a um viés de seleção significativo. Certamente é possível que aqueles com IPNB não invasivos ou, no lado extremo, muito avançados, nunca chegaram para avaliação de tratamento cirúrgico. Comparado com outros estudos, também não foram utilizados marcadores imuno-histoquímicos [8, 18], o que será feito como sequência desta pesquisa. Apesar dessas limitações, uma observação interessante pôde ser extraída. Primeiro, todos os IPNBs desta casuística foram invasivos, o que demonstra a pouca experiência com o diagnóstico inicial para esta doença que ainda é pouco conhecida. Séries anteriores de instituições únicas de IPNBs reportam uma incidência de câncer invasivo em 70% a 80% das amostras [2, 4, 8-10, 18, 27, 28].

Em conclusão, os IPNBs constituíram uma pequena proporção de tumores biliares e foram mais frequentes no colédoco distal. Esses tumores estiveram associados a um melhor prognóstico em comparação com o carcinoma

não polipóide do ducto biliar e podem representar uma via alternativa de carcinogênese no trato biliar. A invasão angiolinfática e perineural foram achados anatomopatológicos que estiveram mais relacionadas ao tipo não-polipóide.

8 CONCLUSÃO

- A neoplasia papilífera do ducto biliar (IPNB), ou colangiocarcinoma do tipo polipoide, foi menos frequente que o colangiocarcinoma típico (tipo não-polipoide) e predominou no colédoco distal.

- As invasões angiolinfática e perineural foram características anatomopatológicas que estiveram mais relacionadas ao tipo não polipoide.

- A sobrevida dos pacientes com o colangiocarcinoma do tipo polipoide foi superior que a dos pacientes com o tipo não polipoide.

9 REFERÊNCIAS

1. Wan XS, Xu YY, Qian JY, Yang XB, Wang AQ, He L, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 14;19(46):8595-604.
2. Nakanuma Y, Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Apr;29(2):277-93.
3. Nakanuma Y. Clinicopathological characterization of so-called “cholangiocarcinoma with intraductal papillary growth” with respect to “intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)”. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014.
4. Harada F, Matsuyama R, Mori R, Kumamoto T, Morioka D, Taguri M, et al. Outcomes of surgery for 2010 WHO classification-based intraductal papillary neoplasm of the bile duct: Case-control study of a single Japanese institution's experience with special attention to mucin expression patterns. *Eur J Surg Oncol*. 2019 May;45(5):761-8.
5. Nakanuma Y, Kakuda Y, Uesaka K. Characterization of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct with Respect to the Histopathologic Similarities to Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Gut Liver*. 2019 Nov 15;13(6):617-27.
6. Canepa M, Yao R, Nam GH, Patel NR, Pisharodi L. Cytomorphology of intraductal papillary neoplasm of the biliary tract. *Diagn Cytopathol*. 2019 Sep;47(9):922-6.

7. Nakanuma Y, Kakuda Y, Uesaka K, Miyata T, Yamamoto Y, Fukumura Y, et al. Characterization of intraductal papillary neoplasm of bile duct with respect to histopathologic similarities to pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm. *Hum Pathol*. 2016 May;51:103-13.
8. Rocha FG, Lee H, Katabi N, DeMatteo RP, Fong Y, D'Angelica MI, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? *Hepatology*. 2012 Oct;56(4):1352-60.
9. Zaccari P, Cardinale V, Severi C, Pedica F, Carpino G, Gaudio E, et al. Common features between neoplastic and preneoplastic lesions of the biliary tract and the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 21;25(31):4343-59.
10. Luvira V, Pugkhem A, Bhudhisawasdi V, Pairojkul C, Sathitkarnmanee E, Luvira V, et al. Long-term outcome of surgical resection for intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;32(2):527-33.
11. Tsukahara T, Shimoyama Y, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, et al. Cholangiocarcinoma with intraductal tubular growth pattern versus intraductal papillary growth pattern. *Mod Pathol*. 2016 Mar;29(3):293-301.
12. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4.
13. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Sep;8(9):512-22.

14. Voss JS, Holtegaard LM, Kerr SE, Fritcher EG, Roberts LR, Gores GJ, et al. Molecular profiling of cholangiocarcinoma shows potential for targeted therapy treatment decisions. *Hum Pathol*. 2013 Jul;44(7):1216-22.
15. Huang Y, Li X, Zhao Y. Progression of targeted therapy in advanced cholangiocarcinoma. *Chin J Cancer Res*. 2015 Apr;27(2):122-7.
16. Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, Hiraoka N, Kosuge T, Kasai S, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2008 Jan 29;98(2):418-25.
17. Lendvai G, Szekerczes T, Illyes I, Dora R, Kontsek E, Gogl A, et al. Cholangiocarcinoma: Classification, Histopathology and Molecular Carcinogenesis. *Pathol Oncol Res*. 2018 Nov 17.
18. Bennett S, Marginean EC, Paquin-Gobeil M, Wasserman J, Weaver J, Mimeault R, et al. Clinical and pathological features of intraductal papillary neoplasm of the biliary tract and gallbladder. *HPB (Oxford)*. 2015 Sep;17(9):811-8.
19. Smout MJ, Laha T, Mulvenna J, Sripa B, Suttiaprapa S, Jones A, et al. A granulin-like growth factor secreted by the carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*, promotes proliferation of host cells. *PLoS Pathog*. 2009 Oct;5(10):e1000611.
20. Kung JWC, Parks RW, Ireland HM, Kendall TJ, Church NI. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: the role of single-operator cholangioscopy. *VideoGIE*. 2018 Feb;3(2):55-7.
21. Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H, Miyakawa K, Ishihara T, Ohtsuka M, et al. Endoscopic diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 May;17(3):230-5.

22. Wu X, Li B, Zheng C, Chang X, Zhang T, He X, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a single-center retrospective study. *J Int Med Res*. 2018 Oct;46(10):4258-68.
23. Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Pedrazzani C, Guglielmi A. Role of surgery in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Aug;19(15):2892-900.
24. Wiggers JK, Ruys AT, Groot Koerkamp B, Beuers U, ten Kate FJ, van Gulik TM. Differences in immunohistochemical biomarkers between intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;29(8):1582-94.
25. Ercolani G, Dazzi A, Giovinazzo F, Ruzzenente A, Bassi C, Guglielmi A, et al. Intrahepatic, peri-hilar and distal cholangiocarcinoma: Three different locations of the same tumor or three different tumors? *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep;41(9):1162-9.
26. Kim JR, Lee KB, Kwon W, Kim E, Kim SW, Jang JY. Comparison of the Clinicopathologic Characteristics of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct according to Morphological and Anatomical Classifications. *J Korean Med Sci*. 2018 Oct 15;33(42):e266.
27. Gordon-Weeks AN, Jones K, Harriss E, Smith A, Silva M. Systematic Review and Meta-analysis of Current Experience in Treating IPNB: Clinical and Pathological Correlates. *Ann Surg*. 2016 Apr;263(4):656-63.
28. Matsumoto T, Kubota K, Hachiya H, Sakuraoka Y, Shiraki T, Shimizu T, et al. Impact of Tumor Location on Postoperative Outcome of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct. *World J Surg*. 2019 May;43(5):1313-22.

10 ANEXO

10.1 ANEXO 1. ESTADIAMENTO TNM/AJCC PARA COLANGIOCARCINOMA INTRA-HEPÁTICO

Tumor primário (T)c:

- TX Tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Sem evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma *in situ* (tumor intraductal)
- T1 Tumor solitário sem invasão vascular
- T2a Tumor solitário com invasão vascular
- T2b Múltiplos tumores, com ou sem invasão vascular
- T3 Tumores penetrando o peritônio visceral OU acometendo estruturas hepáticas locais por invasão direta
- T4 Tumor com invasão periductal

Linfonodos regionais (N):

- NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais
- N1 Presença de metástases em linfonodos regionais

Metástases a distância (M):

- M0 Ausência de metástases a distância
- M1 Presença de metástases a distância

Estádio:

- Estádio 0 - Tis N0 M0
- Estádio I - T1 N0 M0
- Estádio II - T2 N0 M0
- Estádio III - T3 N0 M0
- Estádio IVA - T4 N0 M0 / Qualquer T N1 M0
- Estádio IVB - Qualquer T Qualquer N M1

10.2 ANEXO 2. ESTADIAMENTO TNM/AJCC PARA COLANGIOCARCINOMA

PERI-HILAR

Tumor primário (T)c:

- Tx Tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Sem evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma *in situ*
- T1 Tumor confinado ao ducto biliar, com extensão até a camada muscular ou tecido fibroso
- T2a Tumor ultrapassa a parede do ducto biliar até o tecido adiposo adjacente
- T2b Tumor invade o parênquima hepático adjacente
- T3 Tumor invade ramo unilateral da veia porta ou da artéria hepática
- T4 Tumor invade a veia porta ou seus ramos bilateralmente; ou artéria hepática comum; ou ramo biliar secundário bilateral; ou ramo biliar secundário unilateral com acometimento contralateral da veia porta ou da artéria hepática

Linfonodos regionais (N):

- NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais
- N1 Presença de metástases em linfonodos regionais (linfonodos ao longo do ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática e veia porta)
- N2 Metástases em linfonodos periaórticos, pericavais, da artéria mesentérica superior e/ou tronco celíaco

Metástases a distância (M):

- M0 Ausência de metástases a distância
- M1 Presença de metástases a distância

Estádio:

- Estádio 0 - Tis N0 M0
- Estádio I - T1 N0 M0
- Estádio II - T2A-B N0 M0
- Estádio IIIA - T3 N0 M0
- Estádio IIIB - T1-3 N1 M0
- Estádio IVA - T4 N0-1 M0
- Estádio IVB - Qualquer T N2 M0 / Qualquer T Qualquer N M1

10.3 ANEXO 3. ESTADIAMENTO TNM/AJCC PARA COLANGIOCARCINOMA EXTRA-HEPÁTICO

Tumor primário (T)c:

- TX Tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Sem evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma *in situ*
- T1 Tumor confinado ao ducto biliar
- T2 Tumor ultrapassa a parede do ducto biliar
- T3 Tumor invade a vesícula biliar, pâncreas, duodeno ou outros órgãos adjacentes, sem acometer o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior
- T4 Tumor invade o tronco celíaco ou a artéria mesentérica superior

Linfonodos regionais (N):

- NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0 Ausência de metástases em linfonodos regionais
- N1 Presença de metástases em linfonodos regionais

Metástases a distância (M):

- M0 Ausência de metástases a distância
- M1 Presença de metástases a distância

Estádio:

- Estádio 0 - Tis N0 M0
- Estádio IA - T1 N0 M0
- Estádio IB - T2 N0 M0
- Estádio IIA - T3 N0 M0
- Estádio IIB - T1 N1 M0 / T2 N1 M0 / T3 N1 M0
- Estádio III - T4 Qualquer N M0
- Estádio IV - Qualquer T Qualquer N M1