

# BMJ Best Practice

## Colangiocarcinoma

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Aug 29, 2024

# Índice

|                                        |           |
|----------------------------------------|-----------|
| <b>Visão geral</b>                     | <b>3</b>  |
| Resumo                                 | 3         |
| Definição                              | 3         |
| <b>Teoria</b>                          | <b>4</b>  |
| Epidemiologia                          | 4         |
| Etiologia                              | 4         |
| Fisiopatologia                         | 4         |
| Classificação                          | 5         |
| Caso clínico                           | 5         |
| <b>Diagnóstico</b>                     | <b>7</b>  |
| Abordagem                              | 7         |
| História e exame físico                | 13        |
| Fatores de risco                       | 14        |
| Investigações                          | 17        |
| Diagnósticos diferenciais              | 22        |
| Critérios                              | 23        |
| <b>Tratamento</b>                      | <b>24</b> |
| Abordagem                              | 24        |
| Visão geral do algoritmo de tratamento | 28        |
| Algoritmo de tratamento                | 29        |
| Novidades                              | 37        |
| <b>Acompanhamento</b>                  | <b>39</b> |
| Monitoramento                          | 39        |
| Complicações                           | 39        |
| Prognóstico                            | 39        |
| <b>Diretrizes</b>                      | <b>41</b> |
| Diretrizes diagnósticas                | 41        |
| Diretrizes de tratamento               | 41        |
| <b>Referências</b>                     | <b>43</b> |
| <b>Imagens</b>                         | <b>53</b> |
| <b>Aviso legal</b>                     | <b>56</b> |

## Resumo

O colangiocarcinoma pode ser assintomático em estádios iniciais. Os sintomas clássicos de icterícia indolor, perda de peso e dor abdominal geralmente aparecem na doença avançada.

Enzimas hepáticas, níveis de antígeno carboidrato 19-9 no sangue, antígeno carcinoembrionário, CA-125; ultrassonografia abdominal, TC/RNM abdominal e ultrassonografia endoscópica para avaliação.

A única cura potencial para a doença em estágio inicial é a ressecção cirúrgica.

A quimioterapia com ou sem imunoterapia pode ter um efeito positivo na sobrevida global de pacientes após a ressecção do colangiocarcinoma.

O transplante de fígado é indicado para um pequeno subconjunto de pacientes.

## Definição

Colangiocarcinomas são cânceres que surgem no epitélio do ducto biliar. Eles podem ser divididos de acordo com sua localização na árvore biliar: intra ou extra-hepático (peri-hilar e distal). Os tumores perihilares que envolvem a bifurcação dos ductos também são conhecidos como tumores de Klatskin. Mais de 95% são adenocarcinomas. A maioria é do tipo infiltrante nodular ou infiltrante difuso. Os subtipos menos frequentes são puramente nodulares ou papilares.

## Epidemiologia

Aproximadamente dois terços dos colangiocarcinomas ocorrem em pacientes entre 50 e 70 anos de idade, com predominância ligeiramente maior nos homens.[4] A incidência relatada dos tumores biliares aumentou nos últimos anos; no entanto, é provável que o aumento seja decorrente da melhora na coleta e na análise dos dados.

A incidência varia a nível mundial. As taxas mais altas conhecidas ocorrem no nordeste da Tailândia (>80 casos a cada 100,000 pessoas).[1] Altas taxas de câncer biliar também são observadas em países sul-americanos (Bolívia, Chile) e no norte do Japão. Taxas intermediárias são observadas em muitos países da Europa, e taxas baixas são observadas nos EUA, Reino Unido, Índia, Nigéria e Cingapura.[5] As taxas mais baixas são observadas no Canadá (0.3 por 100,000).[1] Nos EUA, o Novo México tem a maior incidência de carcinoma da árvore biliar (o carcinoma da vesícula biliar representa 8.5% de todos os cânceres).[6]

## Etiologia

Há uma estreita associação entre infecção, inflamação e câncer. Múltiplos fatores de risco, principalmente aqueles relacionados com a inflamação biliar crônica, estão associados com o colangiocarcinoma.[7] [8] Alguns fatores de risco são relevantes para todos os tipos de colangiocarcinoma, enquanto outros são específicos para diferentes subtipos da doença. Por exemplo, condições que estão associadas a um aumento do risco de evoluir para colangiocarcinoma intra-hepático incluem doença hepática crônica decorrente de hepatite B ou C causando cirrose, hepatopatia alcoólica, cirrose inespecífica, doenças do ducto biliar (por exemplo, adenoma do ducto biliar, papilomatose biliar e anormalidades hepáticas congênitas, como cisto de colédoco e doença de Caroli), coledocolitíase, colecistolitíase, colite ulcerativa e vírus da imunodeficiência humana (HIV).[7] [9] [10] [11] [12] [13]

A colangite esclerosante primária também foi associada a um alto risco de colangiocarcinoma, com uma prevalência em pacientes com colangite esclerosante primária variando de 7% a 13%.[14] O risco de colangiocarcinoma em pacientes com colangite esclerosante primária aumenta com a idade avançada.[7]

Os fatores de risco para o colangiocarcinoma intra-hepático e para o extra-hepático incluem portadores crônicos de febre tifoide, infecção por parasitas hepáticos (*Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis*), consumo excessivo de álcool (>80 g de etanol por dia), exposição a certas toxinas/medicamentos (por exemplo, bifenilos policlorados [BPCs], isoniazida e pílulas contraceptivas orais) e o uso de radionuclídeos (dióxido de tório, um agente de contraste radioativo usado até a década de 1950).[15] [16] [17][18]

## Fisiopatologia

Os colangiocarcinomas são incomuns e, dependendo do local do câncer, os fatores de risco etiológicos, as características do paciente e a biologia molecular do tumor variam. Apesar dos notáveis avanços que têm ocorrido no entendimento da biologia e da genética do câncer, pouco se sabe sobre a biologia molecular dos cânceres do trato biliar. Relatos têm associado mutações genéticas com os mecanismos celulares que têm um papel importante no desenvolvimento desses tumores. Mutações pontuais nos proto-oncogenes K-ras e beta-catenina e alterações nos genes supressores de tumor p53, p16, da polipose adenomatosa coli (APC) e DPC4 por uma combinação de deleção, mutação ou metilação cromossômica têm sido associadas a tumores do trato biliar.[19]

Mais de 95% dos cânceres do trato biliar são adenocarcinomas. A maioria é do tipo infiltrante nodular ou infiltrante difuso. Os subtipos menos frequentes são puramente nodulares ou papilares. Esses tumores produzem uma reação desmoplásica que resulta em uma celularidade neoplásica baixa. Isso torna difícil o estabelecimento do diagnóstico com biópsias pequenas. A coloração para o antígeno carcinoembrionário (CEA), para o antígeno CA 19-9 ou para o antígeno CA-50 auxilia no diagnóstico patológico.[6] [12] [14] [20]

As vias de sinalização, desencadeadoras de carcinogênese, e os alvos potenciais para terapias incluem sinalização de KRAS/MAPK, EGFR, IL-6/STAT, IDH1/2, FGFR2 e MET.[1] Nenhum laço (loop) de dependência oncogênica foi descrito até agora. A classificação molecular de iCCA com base nas assinaturas de genes ou em anormalidades moleculares não está pronta para aplicação clínica.

## Classificação

### International Liver Cancer Association[1]

As diretrizes da International Liver Cancer Association recomendam que o colangiocarcinoma deve ser subclassificado como intra-hepático (iCCA), peri-hilar (pCCA) ou distal (dCCA), sendo que o iCCA surge dentro do parênquima hepático. Os termos 'tumor de Klatskin' e 'tumor extra-hepático' são desencorajados.

### Sistema de estadiamento de tumor-nodo-metástase (TNM) do American Joint Committee on Cancer (8a edição)[2]

O sistema de estadiamento do AJCC (American Joint Committee on Cancer) descreve a extensão da doença com base nos seguintes fatores anatômicos: tamanho e extensão do tumor primário (T); comprometimento dos linfonodos regionais (N); e presença ou ausência de metástases a distância (M). Fatores de prognóstico não anatômicos (por exemplo, grau do tumor, biomarcadores) podem ser usados para complementar o estadiamento de certos tipos de câncer.

### Bismuth-Corlette: colangiocarcinoma hilar[3]

A extensão do envolvimento dos ductos pelos tumores peri-hilares pode ser classificada conforme sugerido por Bismuth:

- Tipo 1 - tumores abaixo da confluência dos ductos esquerdo e direito
- Tipo 2 - tumores que alcançam a confluência, mas não envolvem o ducto hepático esquerdo ou o direito
- Tipo 3 - tumores que ocluem o ducto hepático comum e também o ducto hepático direito (3a) ou o esquerdo (3b)
- Tipo 4 - tumores que são multicêntricos ou que envolvem a confluência e os ductos hepáticos direito e esquerdo.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 65 anos de idade realiza uma consulta com seu médico de atenção primária com uma história de 4 meses de dor abdominal intermitente localizada no quadrante superior direito com irradiação para o epigástrio; a dor aumenta com a ingestão de alimentos gordurosos e diminui com o jejum. Nas

últimas 2 semanas, a dor tem sido mais frequente e estável. A paciente reclama de náuseas, prurido, anorexia e perda de peso, que ela relaciona à perda do apetite. No exame físico, há sensibilidade no quadrante superior direito e icterícia da esclera conjuntival. Não são encontradas linfadenopatia ou massas palpáveis.

## Outras apresentações

O diagnóstico clínico dos tumores do trato biliar é muito difícil devido à ausência de sintomas específicos. Quando os sintomas clássicos (icterícia, perda de peso, anorexia e dor no quadrante superior direito) aparecem, a doença geralmente está em um estágio mais avançado. O quadro clínico depende amplamente da localização do tumor e da presença ou ausência de icterícia obstrutiva. Os pacientes com tumores em estágio precoce que ainda não tiverem obstruído o ducto biliar podem apresentar dor abdominal vaga e anormalidades nos testes da função hepática. Nos casos avançados de colangiocarcinoma extra-hepático distal, uma vesícula biliar distendida palpável pode estar presente sem dor ou icterícia obstrutiva (sinal de Courvoisier).



## Abordagem

O colangiocarcinoma geralmente se manifesta tardiamente, com a doença avançada. O quadro clínico depende amplamente da localização do tumor: ou seja, intra-hepática ou extra-hepática (peri-hilar e distal). Alguns colangiocarcinomas são encontrados inesperadamente como resultado de uma ultrassonografia ou de um perfil hepático realizados por uma razão diferente. Entretanto, o exame de imagem isolado não é suficiente para realizar um diagnóstico. O diagnóstico patológico de espécimes cirúrgicos é necessário para estabelecer o diagnóstico definitivo.[7]

### Anamnese e exame físico

O paciente típico tem geralmente >50 anos de idade. Os outros fatores de risco que devem ser investigados durante a anamnese incluem história de colangite, coledocolitíase, colecistolitíase, outros distúrbios estruturais do trato biliar, colite ulcerativa, colangite esclerosante primária, infecção por parasitas hepáticos, doença hepática, vírus da hepatite C, infecção por HIV, vírus da hepatite B e exposição a dióxido de tório ou outras toxinas/medicamentos (por exemplo, bifenilos policlorados [BPCs], isoniazida, pílulas contraceptivas orais e portadores crônicos de febre tifoide).

Colangiocarcinoma intra-hepático:

- Geralmente se manifesta como uma lesão de massa; sintomas de icterícia obstrutiva são raros. Alguns sintomas inespecíficos, como desconforto abdominal, mal-estar e náuseas, podem estar presentes.

Colangiocarcinoma extra-hepático (peri-hilar e distal):

- Geralmente se manifesta com sintomas de icterícia obstrutiva (em cerca de 90% dos pacientes): fezes claras, urina escura e prurido. Nos estágios iniciais do tumor, quando o trato biliar ainda não foi obstruído, alguns sintomas inespecíficos, incluindo dor abdominal vaga, náuseas e mal-estar, podem estar presentes. Na doença avançada, icterícia, prurido, perda de peso, anorexia, fadiga, massa abdominal, hepatomegalia e sinal de Courvoisier (vesícula biliar palpável indolor e icterícia) podem estar presentes.[3] [30] [31]

### Investigações laboratoriais

Nenhum exame de sangue é diagnóstico para o colangiocarcinoma. Devem ser solicitados testes da função hepática (TFHs), já que anormalidades bioquímicas do fígado são compatíveis com icterícia obstrutiva. Determinados marcadores tumorais séricos mostraram alguma utilidade como auxílio para outros testes diagnósticos; no entanto, eles não são usados como testes de rastreamento por conta da falta de sensibilidade e especificidade.

Recomenda-se que os seguintes exames de sangue sejam solicitados:

- Bilirrubina (a bilirrubina conjugada é elevada na icterícia obstrutiva)
- Fosfatase alcalina (FAL) (geralmente elevada; sugere padrão obstrutivo [ou colestático] de testes da função hepática elevados)
- Gama-glutamilttransferase (geralmente elevada; sugere padrão obstrutivo [ou colestático] de testes da função hepática elevados)
- Aminotransferase (pode estar minimamente elevada)
- Tempo de protrombina (geralmente aumentado)
- Antígeno CA 19-9 (elevado em até 85% dos pacientes)

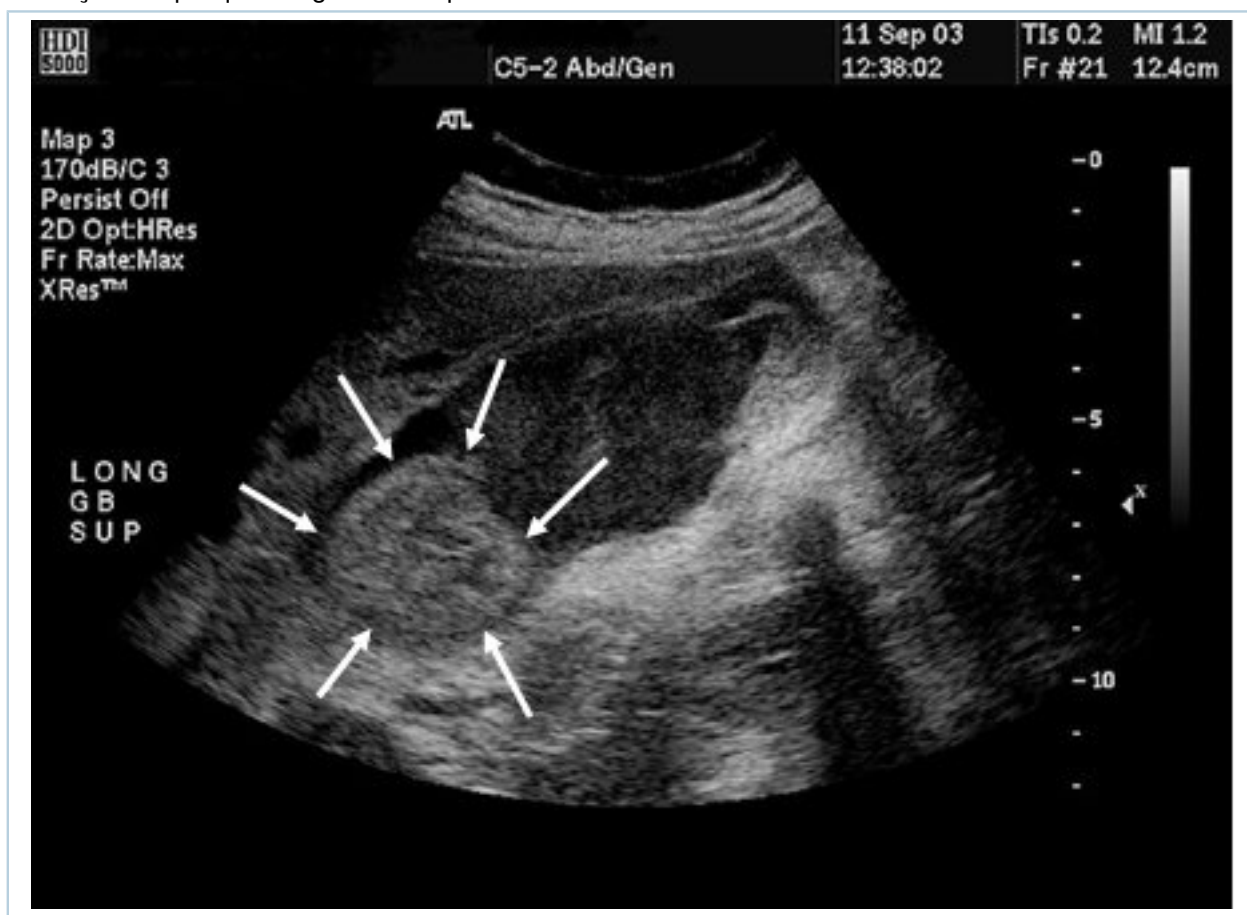
- Antígeno CA-125 (elevado; detectável em até 65% dos pacientes)
- Antígeno carcinoembrionário (CEA) (elevado)

## Exames por imagem

Um desafio específico no manejo do colangiocarcinoma é a falta de exames de imagem confiáveis. Não existe consenso sobre as diversas combinações de modalidades de exames de imagem. Normalmente a ultrassonografia é seguida por uma tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM). Imagens transversais de alta resolução do fígado são essenciais para avaliação da massa primária, da presença de metástases, da invasão vascular, da ressecabilidade e um estadiamento preciso.[7] [32]

### Ultrassonografia abdominal

O teste inicial para avaliar um paciente com icterícia obstrutiva. Isso se deve à ampla disponibilidade dessa modalidade e à capacidade de descartar causas comuns, como a coledocolitíase. A ultrassonografia permite a visualização dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos, demonstrando, assim, o nível de obstrução potencial, além do calibre e da patência da vasculatura portal. Entretanto, a sensibilidade da ultrassonografia na detecção específica do colangiocarcinoma é baixa.[32] Quando critérios adicionais são empregados, como história clínica e sintomas manifestos, uma ultrassonografia direcionada à avaliação da árvore biliar e das estruturas venosas portais pode ter uma alta sensibilidade. Entretanto, usada isoladamente, a ultrassonografia tem um baixo nível de acurácia na avaliação de qualquer diagnóstico específico.



*Ultrassonografia da vesícula biliar com massa (setas)*

*Do acervo de Dr. Joseph Espat; usado com permissão*



### TC/RNM abdominal

A ultrassonografia é geralmente seguida de uma TC abdominal, que confirmará a presença de uma massa e se há ou não obstrução, manifestada como dilatação ductal intra ou extra-hepática. A RNM abdominal costuma ser usada para diferenciar conteúdos biliares sólidos e císticos. Além disso, a RNM pode fornecer informações adicionais sobre o tamanho do tumor, a extensão do comprometimento dos ductos biliares, a patência vascular, a extensão extra-hepática, as metástases à distância ou nodais e a presença de atrofia lobar. O desempenho diagnóstico da RNM é comparável ao da TC.[33] O exame de imagem pré-operatório com angiografia por RM é um método não invasivo para o estadiamento do colangiocarcinoma e, portanto, também ajuda a determinar a ressecabilidade.[34]

### Colangiografia

Os achados dos exames de imagem são, então, correlacionados aos achados de exames laboratoriais e, se for feito um diagnóstico provisório de colangiocarcinoma, o paciente pode fazer exames de imagem adicionais por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM), ultrassonografia endoscópica (USE) ou cateterismo trans-hepático percutâneo (CTP).



CPRE de colangiocarcinoma hilar: tumor de Klatskin com estenose da bifurcação do ducto (setas)

Do acervo de Dr. Joseph Espat; usado com permissão



*Imagem de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) de colangiocarcinoma do ducto hepático com estenose do ducto (setas)*

*Do acervo de Dr. Joseph Espat; usado com permissão*

O procedimento de escolha na avaliação adicional de um colangiocarcinoma depende da necessidade de descompressão biliar.[34] A CPRE é tanto diagnóstica quanto terapêutica (procedimentos como biópsia e colocação de endoprótese descompressiva podem ser realizados, e podem ser feitas escovações para se adquirirem amostras para exame citológico e imuno-histoquímico).[35] Entretanto, isso também requer a habilidade de cateterizar a ampola de Vater. Se a cateterização da ampola não for possível e a drenagem biliar for necessária, então o CTP será o tratamento de primeira escolha. A CPRM será o procedimento recomendado se houver necessidade de visualização apenas dos ductos biliares distais à estenose. O uso da CPRE não descarta a CPRM. A USE possibilita o exame do ducto biliar extra-hepático e a aquisição de tecido por aspiração com agulha fina da massa primária e linfonodos.[7] Atualmente, não há consenso na literatura a respeito da escolha entre essas intervenções.

A CPRE é um procedimento endoscópico. O endoscópio é introduzido na segunda parte do duodeno e o líquido de contraste é injetado nos ductos biliares. Se houver um tumor presente, uma falha de enchimento ou uma área de estenose serão observadas na radiografia. Durante o procedimento, amostras do tumor podem ser retiradas por escovado ou biópsia. Elas devem ser enviadas à patologia

para o diagnóstico. Uma amostra de bile pode ser enviada para análise citológica. A American Society for Gastrointestinal Endoscopy sugere o uso da biópsia guiada por fluoroscopia em combinação com a citologia do escovado nos pacientes com estenoses biliares de etiologia indeterminada submetidos a uma CPRE.[36] Uma CPRE também permite a inserção de endoprótese para objetivos paliativos. Os riscos da CPRE incluem aqueles associados com a sedação, dano ou perfuração da parede intestinal, sangramento, reação alérgica ao contraste e pancreatite. Os endoscopistas responsáveis pela realização desses exames devem conhecer as taxas de eventos adversos associados e seus fatores de risco para otimizar o processo de consentimento informado e a seleção dos pacientes.[37]

A CPRM pode auxiliar na avaliação da árvore biliar proximal e distal a uma obstrução. Portanto, ela pode fornecer informações valiosas ao cirurgião, como se há invasão local pelo tumor das estruturas circundantes. A CPRM tem a vantagem de ser não invasiva, além de não carregar os riscos que a CPRE ou o CTP apresentam. A principal desvantagem da CPRM é ser apenas diagnóstica, não possibilitando a realização de nenhuma opção terapêutica.

O CTP é um procedimento invasivo que é usado quando o tumor causa obstrução completa da árvore biliar, e não é possível acessar a árvore biliar proximal ao tumor pela CPRE. Também é a modalidade de escolha de exame de imagem quando o tumor é persistente ou recorrente. Caso um tumor seja irressecável, uma endoprótese poderá ser colocada durante o procedimento para objetivos paliativos. Uma amostra de bile pode ser retirada durante o procedimento e pode ser enviada para a análise citológica.[32] Os riscos do CTP são sangramento, infecção e insuficiência renal temporária ou permanente. As biópsias guiadas por ultrassonografia endoscópica ou percutânea devem ser evitadas nos pacientes com colangiocarcinoma peri-hilar que forem potenciais candidatos a transplante, devido ao risco de disseminação tumoral.[7]

Tomografia por emissão de pósitrons

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é útil no diagnóstico de muitos cânceres; no entanto, a literatura atual alerta contra o uso da PET para determinar o potencial de malignidade de cânceres hepáticos primários. A literatura sobre a PET sustenta mais fortemente o seu papel no reestadiamento das neoplasias hepatobiliares e na identificação de doença metastática.[7] [38]

## Imunocoloração

O colangiocarcinoma pode se apresentar em combinação com câncer hepatocelular. Esses tumores são mais agressivos. Recomenda-se imunocoloração de espécimes patológicos para detectar marcadores de carcinoma hepatocelular (por exemplo, GPC3, HSP70 e glutamina sintetase) ou características de célula progenitora (por exemplo, K19, EpCAM) para distinguir colangiocarcinoma intra-hepático de colangiocarcinoma hepatocelular misto, caso essa informação possa mudar o tratamento.

## Novos exames

A tomografia de coerência óptica (TCO) envolve o uso de luz infravermelha para obter imagens que possam ser correlacionadas com a histologia. A colangioscopia peroral atualmente está em desenvolvimento para o diagnóstico por imagem e para diagnóstico patológico. A colangioscopia assistida por duodenoscópio avalia o interior do ducto biliar usando a abordagem duodenal, como seria usada para a colocação de uma endoprótese.

# História e exame físico

## Principais fatores diagnósticos

### presença de fatores de risco (comuns)

- Os principais fatores de risco incluem idade >50 anos, colangite, coledocolitíase, colecistolitíase, outros distúrbios estruturais do trato biliar, colite ulcerativa, colangite esclerosante primária, infecção por parasitas hepáticos, cirrose inespecífica, hepatopatia alcoólica, vírus da hepatite C, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B, portador crônico de febre tifoide e exposição ao dióxido de tório.

### icterícia indolor (comuns)

- Ocorre em, aproximadamente, 90% dos pacientes.[6]

### perda de peso (incomuns)

- Ocorre em, aproximadamente, 35% dos pacientes.[39]

### dor abdominal (incomuns)

- Aproximadamente 35% dos pacientes podem sentir dor abdominal.[39]

## Outros fatores diagnósticos

### prurido (incomuns)

- Ocorre em aproximadamente 26% dos pacientes.[39]

### triade de febre, icterícia e dor no quadrante superior direito do abdome (incomuns)

- Características de colangite aguda. Ocorre em 10% dos pacientes.[39]

### vesícula biliar palpável (incomuns)

- Raro.

### hepatomegalia (incomuns)

- Raro.

### urina escura (incomuns)

- Se icterícia obstrutiva estiver presente.

### fezes claras (incomuns)

- Se icterícia obstrutiva estiver presente.

### assintomático (incomuns)

- O colangiocarcinoma intra-hepático pode ser um achado incidental e pode ser detectado durante o exame de imagem de vigilância em pacientes com cirrose. Um estudo relatou que 28% dos colangiocarcinomas intra-hepáticos e 4% dos colangiocarcinomas extra-hepáticos se manifestaram de maneira incidental.[40] Normalmente, os sintomas estão associados a doença mais avançada.[7]



## Fatores de risco

### Fortes

#### idade >50 anos

- Aproximadamente dois terços dos colangiocarcinomas ocorrem em pacientes entre 50 e 70 anos de idade.[4]

#### colangite

- A colangite aumenta a probabilidade de colangiocarcinoma intra-hepático, com uma razão de chances (RC) ajustada de 8.8 e um intervalo de confiança (IC) de 95% de 4.9 a 16.0.[12] [13]
- Embora, historicamente, a colangite tenha sido associada a um aumento do risco de colangiocarcinoma extra-hepático, não há dados relacionados à força dessa associação.

#### coledocolitíase

- A coledocolitíase aumenta o risco de colangiocarcinoma intra-hepático, com uma RC ajustada de 4.0, IC de 95% de 1.9 a 8.5.[13]
- Há dados limitados disponíveis relacionados à associação com o colangiocarcinoma extra-hepático, mas existe uma associação histórica.

#### colecistolitíase

- A colecistolitíase aumenta o risco de colangiocarcinoma intra-hepático, com uma RC de 4.0, IC de 95% de 2.0 a 7.99.[12]
- Há dados limitados disponíveis relacionados à associação com o colangiocarcinoma extra-hepático, mas existe uma associação histórica.

#### outros distúrbios estruturais do trato biliar

- Os exemplos incluem adenoma do ducto biliar, papilomatose biliar, cisto de colédoco e doença de Caroli (dilatação não obstrutiva do trato biliar).[8] [21]

#### colite ulcerativa

- A colite ulcerativa aumenta o risco de colangiocarcinoma intra-hepático, com uma RC de 2.3, IC de 95% de 1.4 a 3.8.[13]
- Não há dados relacionados à associação com o colangiocarcinoma extra-hepático, mas existe uma associação histórica.

#### colangite esclerosante primária

- A colangite esclerosante primária foi associada a um risco elevado de colangiocarcinoma, com a prevalência nos pacientes com colangite esclerosante primária variando de 7% a 13%.[14] O risco de colangiocarcinoma em pacientes com colangite esclerosante primária aumenta com a idade avançada.[7] A colangite esclerosante primária também tem uma forte associação com colite ulcerativa, outro fator de risco para colangiocarcinoma; entre 60% e 80% de todos os pacientes com colangite esclerosante primária têm uma colite ulcerativa coexistente. A incidência de colangiocarcinoma pode ser mais alta em pacientes com ambas as doenças.[22] A American Association for the Study of Liver Diseases recomenda realizar vigilância do colangiocarcinoma anualmente em pacientes adultos com colangite esclerosante primária (embora não naqueles com colangite esclerosante primária de pequenos ductos).[7]

### **cirrose inespecífica**

- A cirrose inespecífica tem uma associação mais forte com o colangiocarcinoma intra-hepático, com uma RC de 27.2, IC de 95% de 19.9 a 37.1.[13]

### **hepatopatia alcoólica**

- A hepatopatia alcoólica aumenta o risco de colangiocarcinoma intra-hepático, com uma RC de 7.4, IC de 95% de 4.3 a 12.8.[13]
- O abuso de bebidas alcoólicas (>80 g de etanol por dia) tem uma forte associação com o colangiocarcinoma intra-hepático (RC de 6.0, IC de 95% de 2.3 a 16.7) e com o colangiocarcinoma extra-hepático (RC de 4.0, IC de 95% de 1.7 a 10.2).[23]

### **infecção por parasitas hepáticos**

- Clonorchis sinensis aumenta o risco de colangiocarcinoma intra-hepático e de colangiocarcinoma extra-hepático, com um risco relativo (RR) de 2.7, IC de 95% de 1.1 a 6.3.[9]
- Foi relatada infestação de Clonorchis sinensis e Opisthorchis viverrini em países do leste asiático com incidência mais elevada de colangiocarcinoma; a ativação do sistema imunológico do hospedeiro e o estado inflamatório crônico são propostos como os fatores iniciais na transformação epitelial para o câncer.

### **portador crônico de febre tifoide**

- No sudeste da Ásia, onde a incidência de colangiocarcinoma é elevada, portadores crônicos de febre tifoide têm seis vezes mais risco de evoluir para uma malignidade hepatobiliar.[24]

### **vírus da hepatite C (HCV)**

- A infecção por HCV tem uma forte associação com colangiocarcinoma intra-hepático. Em um estudo, a associação mostrou uma RC de 6.1, IC de 95% de 4.3 a 8.6, enquanto não foi encontrada associação com o colangiocarcinoma extra-hepático, com uma RC de 4.5, IC de 95% de 0.8 a 45.7.[13]

### **vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

- A infecção por HIV foi relacionada ao colangiocarcinoma intra-hepático, com uma RC de 5.9, IC de 95% de 1.8 a 18.8.[13] A infecção por HIV é conhecida por aumentar a prevalência de colangite tanto diretamente quanto via outras infecções oportunistas (por exemplo, citomegalovírus).[25]
- A colangite relacionada ao HIV poderia causar mudanças semelhantes àsquelas induzidas por outras condições inflamatórias do ducto biliar que, por fim, resultam em câncer; ela poderia ser um fator de confundimento, pois o HIV tende a ocorrer simultaneamente com a infecção por HCV.

### **vírus da hepatite B (HBV)**

- Os pacientes infectados pelo HBV apresentaram prevalência mais alta de colangiocarcinoma intra-hepático em vários estudos.[9] [26] [27]
- Outros estudos não observaram nenhuma associação entre o colangiocarcinoma intra-hepático e infecções por HBV; no entanto, o número de pacientes estudados foi pequeno.[13]

### **exposição ao dióxido de tório**

- A exposição ao dióxido de tório, como o Thorotrast, um agente de contraste radioativo usado até a década de 1950, resulta em incidência aumentada de colangiocarcinoma.[18]

## **Fracos**

### **diabetes**

- Não foi encontrada associação clara.[\[12\]](#) [\[13\]](#)

### **tabagismo**

- Não foi encontrada associação clara.[\[12\]](#) [\[13\]](#) O tabagismo pode aumentar o risco de colangiocarcinoma em pacientes com colangite esclerosante primária.[\[28\]](#)

### **exposição a toxinas/medicamentos**

- Exposição ocupacional a bifenilos policlorados (BPCs), isoniazida, contraceptivos orais e portadores crônicos de febre tifoide proporcionam aumento do risco de colangiocarcinoma.[\[15\]](#) [\[16\]](#) [\[17\]](#) [\[29\]](#)

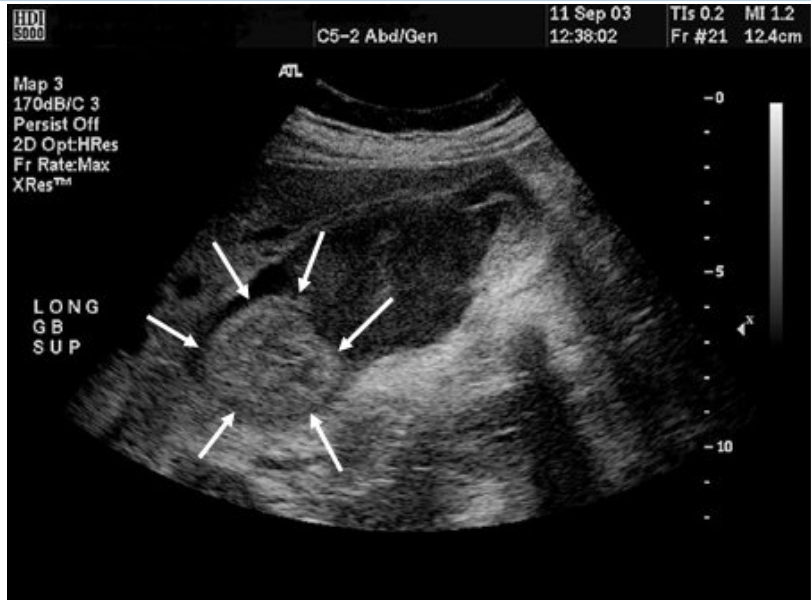
### **sexo masculino**

- Há uma pequena predominância masculina.[\[4\]](#)

## Investigações

### Primeiro exame a ser solicitado

| Exame                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Resultado                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>bilirrubina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A bilirrubina conjugada é elevada na icterícia obstrutiva.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>elevado</b>                                                                                                                                              |
| <b>fosfatase alcalina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sugere padrão obstrutivo (ou colestático) de testes da função hepática elevados.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>elevado</b>                                                                                                                                              |
| <b>gama-glutamilttransferase sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sugere padrão obstrutivo (ou colestático) de testes da função hepática elevados.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>elevado</b>                                                                                                                                              |
| <b>aminotransferase sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode estar minimamente elevada. Altas elevações são observadas mais frequentemente no colangiocarcinoma intra-hepático com invasão hepática direta.[30]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>elevado</b>                                                                                                                                              |
| <b>tempo de protrombina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Causado por obstrução prolongada do ducto colédoco ou do ducto hepático comum e subsequente redução nas vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>aumentada</b>                                                                                                                                            |
| <b>antígeno CA 19-9 sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Elevado em até 85% dos pacientes com colangiocarcinoma. Também elevado em malignidades pancreáticas e gástricas, em lesão hepática grave por qualquer causa e com icterícia obstrutiva sem malignidade. Entretanto, se os níveis continuarem elevados após a descompressão biliar, isso sugere malignidade. Níveis significativamente elevados (&gt;1000 U/mL) podem indicar a presença de doença metastática.[7] [41] Em pacientes com colangite esclerosante primária e suspeita de colangiocarcinoma, um valor &gt;100 unidades/mL tem sensibilidade de 75% e especificidade de 80%.[42]</li> </ul> | <b>elevado</b>                                                                                                                                              |
| <b>antígeno carcinoembrionário (CEA) sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Também elevado em doença inflamatória intestinal, em outros tumores e em lesão hepática grave.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>elevado</b>                                                                                                                                              |
| <b>antígeno CA-125 sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Detectável em até 65% dos pacientes.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>elevado</b>                                                                                                                                              |
| <b>ultrassonografia abdominal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Identifica lesões malignas versus benignas com uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 93%.[43]</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>diagnóstico suspeitado quando os ductos intra-hepáticos estão dilatados; colangiocarcinoma intra-hepático pode ser observado como uma lesão de massa</b> |

| Exame                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Resultado                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div></div> <p><i>Ultrassonografia da vesícula biliar com massa (setas)</i><br/><i>Do acervo de Dr. Joseph Espat; usado com permissão</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>tomografia computadorizada (TC) abdominal</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A TC identifica uma lesão primária em aproximadamente 59% dos pacientes.[44] Um exame de imagem transversal do fígado com TC ou RNM é essencial para a avaliação da massa primária, a presença de metástases, a invasão vascular e a possibilidade de ressecção.[7] [34]</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>lesão de massa intra-hepática, ductos intra-hepáticos dilatados e linfadenopatia localizada podem ser observados</b></p>                                                                                        |
| <p><b>ressonância nuclear magnética (RNM) abdominal</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A RNM costuma ser usada para diferenciar conteúdos biliares sólidos e císticos. Além disso, a RNM pode fornecer informações adicionais sobre o tamanho do tumor, a extensão do comprometimento dos ductos biliares, a patência vascular, a extensão extra-hepática, as metástases à distância ou nodais e a presença de atrofia lobar. O desempenho diagnóstico da RNM é comparável ao da TC.[33] Um exame de imagem transversal do fígado com TC ou RNM é essencial para a avaliação da massa primária, a presença de metástases, a invasão vascular e a possibilidade de ressecção.[7] [34]</li></ul> | <p><b>extensão local do tumor (o tumor é hipointenso na imagem ponderada em T1 e hiperintenso na imagem ponderada em T2), anormalidades parenquimatosas hepáticas e metástases hepáticas podem ser observadas</b></p> |

Outros exames a serem considerados

| Exame                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Resultado                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ultrassonografia endoscópica (USE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A USE possibilita o exame do ducto biliar extra-hepático e a aquisição de tecido por aspiração com agulha fina da massa primária e linfonodos.[7] Biópsias guiadas por ultrassonografia endoscópica ou percutânea devem ser evitadas em pacientes com colangiocarcinoma peri-hilar que são potenciais candidatos a transplante, devido ao risco de disseminação do tumor.[7]</li></ul> | <p><b>caracteriza o tamanho e o local do tumor</b></p>                                        |
| <p><b>angiografia por ressonância magnética (RM)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>O exame de imagem pré-operatório com angiografia por RM é um método não invasivo para o estadiamento do colangiocarcinoma e, portanto, também ajuda a determinar a ressecabilidade.</li></ul>                                                                                                                                                                                  | <p><b>ferramenta de estadiamento</b></p>                                                      |
| <p><b>colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Diagnóstico tecidual em 40% a 70%.</li></ul> <div><p>CPRE de colangiocarcinoma hilar: tumor de Klatskin com estenose da bifurcação do ducto (setas)</p><p>Do acervo de Dr. Joseph Espat; usado com permissão</p></div>                                                           | <p><b>uma falha de enchimento ou área de estenose serão observadas se houver um tumor</b></p> |



| Exame                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Resultado                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div></div> <p><i>Imagem de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) de colangiocarcinoma do ducto hepático com estenose do ducto (setas)</i><br/><i>Do acervo de Dr. Joseph Espat; usado com permissão</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A coloração para o antígeno carcinoembrionário (CEA), para o antígeno CA 19-9 ou para o antígeno CA-50 auxilia no diagnóstico patológico.<a href="#">[6]</a> <a href="#">[12]</a> <a href="#">[14]</a> <a href="#">[20]</a></li></ul> |                                                                                                                                  |
| <p><b>colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Sensibilidade comparada à do cateterismo trans-hepático percutâneo (CTP).<a href="#">[45]</a> A CPRM tem a vantagem de ser não invasiva, além de não carregar os riscos que a CPRE ou o CTP apresentam. A principal desvantagem da CPRM é ser apenas diagnóstica, não possibilitando a realização de nenhuma opção terapêutica.</li></ul>                                                                                                                                     | <p><b>pode mostrar a extensão do comprometimento dos ductos acima e abaixo da obstrução</b></p>                                  |
| <p><b>cateterismo trans-hepático percutâneo (CTP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Sensibilidade diagnóstica de até 92%.<a href="#">[46]</a> Um procedimento invasivo que é usado quando o tumor causa obstrução completa da árvore biliar, e não é possível acessar a árvore biliar proximal ao tumor pela CPRE.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><b>pode mostrar ductos intra-hepáticos dilatados com falhas de enchimento irregulares e estenoses no local da oclusão</b></p> |
| <p><b>tomografia por emissão de pósitrons (PET)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>A PET é útil no diagnóstico de muitos cânceres; no entanto, a literatura atual alerta contra o seu uso para determinar o potencial de malignidade de cânceres hepáticos primários. A literatura sobre a PET sustenta mais fortemente o seu papel no reestadiamento das neoplasias hepatobiliares e na identificação de doença metastática.<a href="#">[7]</a> <a href="#">[38]</a></li><li>A sensibilidade é baixa no colangiocarcinoma.</li></ul>                                           | <p><b>evidências de malignidade</b></p>                                                                                          |
| <p><b>Imunocoloração</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Recomenda-se imunocoloração de espécimes patológicos para detectar marcadores de carcinoma hepatocelular (por exemplo,</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>pode ajudar a distinguir colangiocarcinoma intra-hepático de</b></p>                                                       |

| Exame                                                                                                                                                                                                                                                      | Resultado                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| GPC3, HSP70 e glutamina sintetase) ou características de célula progenitora (por exemplo, K19, EpCAM) para distinguir colangiocarcinoma intra-hepático de tumores de colangiocarcinoma hepatocelular misto, caso essa informação possa mudar o tratamento. | <b>colangiocarcinoma hepatocelular misto</b> |

## Novos exames

| Exame                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Resultado       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>tomografia de coerência óptica (TCO)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Luz infravermelha é utilizada para obter imagens que possam ser correlacionadas com a histologia.</li> </ul>                                                                                                                                                        | <b>variável</b> |
| <b>colangioscopia peroral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em desenvolvimento para o diagnóstico por imagem e para diagnóstico patológico.</li> </ul>                                                                                                                                                                                        | <b>variável</b> |
| <b>colangioscopia assistida por duodenoscópio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Avalia o interior do ducto biliar usando a abordagem duodenal, como seria usada para a colocação de uma endoprótese. A FDA recomenda duodenoscópios com partes descartáveis, em vez de fixas, para ajudar a limitar a contaminação do dispositivo.</li> </ul> | <b>variável</b> |

Diagnósticos diferenciais

| Condição                             | Sinais/sintomas de diferenciação                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Exames de diferenciação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Carcinoma hepatocelular (CHC)</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>Os pacientes geralmente apresentam sintomas de cirrose avançada, com icterícia, ascite, asterixis (flapping), edema nos pés, veias colaterais periumbilicais e, possivelmente, estigmas de alcoolismo. Pode haver história de hemorragia por varizes e episódios de encefalopatia hepática.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>As mesmas modalidades de exames de imagem são usadas.</li><li>O CHC será o diagnóstico mais provável se a lesão for periférica e houver presença de parênquima cirrótico, mas em última instância será a patologia que fará a distinção entre os dois tumores.</li></ul>                                                                                                    |
| <b>Carcinoma ampular</b>             | <ul style="list-style-type: none"><li>Manifesta-se com muitas das mesmas características do colangiocarcinoma, com icterícia, prurido, anorexia, perda de peso e uma vesícula biliar distendida e palpável.</li><li>Os pacientes podem ter diarreia, que não é comumente associada ao colangiocarcinoma.</li></ul>                          | <ul style="list-style-type: none"><li>O diagnóstico da lesão ampular é feito usando a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE); no entanto, a confirmação da malignidade requer exame histológico.</li></ul>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Carcinoma pancreático</b>         | <ul style="list-style-type: none"><li>Uma característica marcante é a perda de peso significativa. Os pacientes também podem experimentar dor epigástrica ou dorsalgia, as quais não são comumente observadas no colangiocarcinoma.</li></ul>                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>As mesmas modalidades de exames de imagem são usadas. Pode estar claro pela tomografia computadorizada (TC) ou pela ressonância nuclear magnética (RNM) que o tumor está surgindo do corpo do pâncreas, mas será mais difícil de distinguir se o tumor estiver surgindo da cabeça do pâncreas. Em última análise, é a histologia que distinguirá os dois tumores.</li></ul> |
| <b>Coledocolitíase</b>               | <ul style="list-style-type: none"><li>Cálculos biliares no ducto colédoco podem se manifestar com sinais e sintomas de icterícia obstrutiva. Além disso, a presença de cálculos biliares no ducto colédoco e a obstrução do ducto cístico podem mimetizar o sinal de Courvoisier (se manifesta com vesícula biliar</li></ul>                | <ul style="list-style-type: none"><li>A CPRE diagnosticará definitivamente e tratará essa condição.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Condição  | Sinais/sintomas de diferenciação                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Exames de diferenciação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | aumentada, o que seria semelhante à obstrução secundária a um tumor no ducto biliar). Cálculos biliares na vesícula biliar podem não causar nenhum sintoma.                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Colangite | <ul style="list-style-type: none"><li>• Geralmente se apresenta como uma tríade de febre, dor no quadrante superior direito e icterícia.</li><li>• Embora uma causa comum para a infecção possa ser cálculos biliares no ducto colédoco, a infecção também pode ser sobreposta a uma obstrução causada por tumor.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnóstico clínico de uma consequência de obstrução biliar independentemente da causa.</li><li>• A contagem leucocitária é elevada e os exames de imagem (TC, colangiopancreatografia por ressonância magnética [CPRM] e CPRE) demonstram obstrução biliar.</li><li>• As hemoculturas podem ser positivas para organismo etiológico.</li></ul> |

Critérios

Sistema de estadiamento de tumor-nodo-metástase (TNM) do American Joint Committee on Cancer (8a edição)[2]

O sistema de estadiamento do AJCC (American Joint Committee on Cancer) descreve a extensão da doença com base nos seguintes fatores anatômicos: tamanho e extensão do tumor primário (T); comprometimento dos linfonodos regionais (N); e presença ou ausência de metástases a distância (M). Fatores de prognóstico não anatômicos (por exemplo, grau do tumor, biomarcadores) podem ser usados para complementar o estadiamento de certos tipos de câncer.

A laparoscopia de estadiamento também é realizada para determinar a presença de metástases peritoneais ou hepáticas superficiais nos pacientes que têm doença potencialmente ressecável.[47]

# Abordagem

## Abordagem geral

Recomenda-se que o manejo de um paciente com colangiocarcinoma seja realizado por uma equipe multidisciplinar formada por cirurgiões especialistas, radiologistas, oncologistas e especialistas em cuidados paliativos. O encaminhamento a uma clínica especializada em neoplasias hepatobiliares é desejável.[7]

A ressecção cirúrgica é a única cura potencial, mas apenas uma pequena porcentagem dos pacientes é tratada dessa forma com sucesso. Outras opções incluem transplante de fígado (embora apenas alguns pacientes selecionados sejam qualificados para isso), quimioterapia, imunoterapia e/ou radioterapia e palição.

Embora o tratamento para o colangiocarcinoma intra-hepático e para o extra-hepático seja diferente, os pacientes geralmente podem ser divididos naqueles que têm tumores ressecáveis e nos que não têm.

## Tumores ressecáveis

Os pacientes que apresentam tumores ressecáveis têm as seguintes características:

- Nenhuma evidência de metástase, de comprometimento de linfonodos regionais, de extensão para a veia porta ou de extensão ductal bilateral
- Volume hepático funcional suficiente[7]
- Exames de imagem indicando a possibilidade de que o cirurgião será capaz de realizar a ressecção com margens livres e poderá remover o tumor de pelo menos um lado da árvore biliar
- Ausência de comorbidade que impeça o paciente de ser submetido à cirurgia.

O objetivo da cirurgia é atingir as margens negativas (há uma taxa de sobrevida de 5 anos de 20% a 43% se isso ocorrer).[48] [49] [50] [51] Preditores positivos de sobrevida são margens negativas, ausência de comprometimento dos linfonodos, lesões solitárias e ausência de invasão vascular. O comprometimento hilar diminui a sobrevida média para 12 a 24 meses, partindo-se de um valor de 18 a 30 meses para tumores mais distais.

Uma metanálise demonstrou que as terapias adjuvantes após a ressecção radical aumentam a sobrevida global e a sobrevida livre de doença, em comparação com a observação isoladamente, e devem ser consideradas para os pacientes elegíveis.[52] No entanto, os autores observaram a falta de estudos comparativos entre a quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante.

### Tumores intra-hepáticos

- Pacientes com um colangiocarcinoma intra-hepático ressecável devem ser submetidos a uma ressecção parcial do fígado.[34] [53]
- Se a ressecção for bem-sucedida e não houver doença residual local, os pacientes podem ser acompanhados por observação, incluídos em um ensaio clínico ou receber quimioterapia.[34] [53]
- Com base em evidências de um ensaio clínico randomizado e controlado de fase 3, a American Society of Clinical Oncology, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomendam a quimioterapia com capecitabina adjuvante por 6 meses para todos os pacientes após a ressecção.[7] [34][53][54] [55]

- Além disso, a NCCN recomenda o tratamento com durvalumabe, em combinação com gencitabina e cisplatina, em pacientes que desenvolvem doença recorrente mais de 6 meses após a cirurgia com intenção de cura e mais de 6 meses após a conclusão da terapia adjuvante.[34] [53] [56]
  - Durvalumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 que se liga com alta afinidade e especificidade ao ligante de morte celular programada 1 (PD-L1).[57] É um potente antagonista da função do PF-L1, bloqueando a interação com PD-1 e CD80.[57]
  - Sua eficácia foi avaliada em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3, realizado com pacientes com câncer do trato biliar irressecável, localmente avançado ou metastático histologicamente confirmado, que não tinham recebido terapia sistêmica prévia para a doença avançada.[56] O ensaio clínico mostrou que durvalumabe associado a quimioterapia melhorou significativamente a sobrevida global, em comparação com placebo associado a quimioterapia.[56] [58] A adição do durvalumabe à quimioterapia não teve efeitos prejudiciais nos desfechos relacionados ao paciente, e a combinação pode ser considerada um esquema de tratamento tolerável nos pacientes com câncer do trato biliar avançado.[59]
- Os pacientes com características de alto risco após a ressecção, como linfonodos positivos, podem se beneficiar de radioterapia adjuvante associada a quimioterapia concomitante.[60]
- A laparoscopia de estadiamento pode ser considerada em conjunto com a cirurgia se nenhuma metástase à distância for encontrada.[34] [53]
- A ablação térmica pode ser usada como uma alternativa à ressecção cirúrgica nos pacientes com doença de alto risco com tumores recidivantes ou primários pequenos, <3 cm.[34] [53]

#### Tumores extra-hepáticos

- Para pacientes com colangiocarcinoma extra-hepático, o tipo de cirurgia depende da localização do tumor:
  - Tumores que estão dentro do terço proximal da árvore biliar extra-hepática devem ser removidos por ressecção hilar, hepatectomia parcial combinada com ressecção do lobo caudal e linfadenectomia.[61]
  - Tumores no terço médio devem ser submetidos a uma excisão do ducto biliar extensa com linfadenectomia. Hepatectomia parcial ou duodenopancreatectomia pode ser necessária para alcançar a remoção total do tumor.
  - Os tumores extra-hepáticos distais devem ser removidos com duodenopancreatectomia com linfadenectomia.
  - Os tumores podem ser removidos por ressecção da veia porta quando esta estiver envolvida. Essa abordagem confere um benefício marginal em relação à não ressecção.[62]
- Se o tumor for removido com sucesso e não houver linfonodos positivos, o paciente pode ser monitorado por observação, inscrito em um ensaio clínico ou fazer quimioterapia com/sem radioterapia.[34] [53] Recomenda-se o tratamento com quimioterapia adjuvante com capecitabina por 6 meses para todos os pacientes após a ressecção.[7] [32][34][53] [55]
- Se as margens da ressecção forem positivas ou se houver comprometimento de linfonodos, deverá ser oferecida ao paciente quimioterapia isoladamente ou em combinação com radioterapia.[34] [53] [55] [63] [64]
- Os pacientes que desenvolvem doença recorrente mais de 6 meses após a cirurgia com intenção de cura e mais de 6 meses após a conclusão da terapia adjuvante poderão receber imunoterapia em conjunto com a quimioterapia (durvalumabe, em combinação com gencitabina e cisplatina).[34] [53] [56]



A embolização pré-operatória da veia porta pode contribuir para a redução de complicações e da mortalidade relacionada à cirurgia, podendo ser considerada para pacientes submetidos a hepatectomia direita ou ressecção maior, como trisegmentectomia.[65] [66] Ela também pode ser considerada para pacientes submetidos à hepatectomia com uma taxa de ressecção planejada excedendo 50% a 60%, especialmente aqueles com fígado icterício.

A drenagem biliar pré-operatória tem sido utilizada para reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes com icterícia obstrutiva. No entanto, revisões sistemáticas e metanálises não encontraram nenhuma evidência de benefício clínico, e continua sendo um procedimento controverso.[67] [68] [69] [70] Geralmente, a drenagem biliar pré-operatória não é necessária para os pacientes com uma lesão ressecável quando a cirurgia puder ser realizada poucos dias após o diagnóstico. As diretrizes da Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) e do American College of Gastroenterology (ACG) recomendam contra a drenagem biliar pré-operatória de rotina especificamente para os pacientes com obstrução biliar extra-hepática maligna.[71] [72] As diretrizes da ESGE e do ACG também recomendam que a drenagem biliar pré-operatória seja reservada aos pacientes com colangite, icterícia sintomática grave (por exemplo, prurido intenso), protelamento da cirurgia, ou antes da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com icterícia.[71] [72] No entanto, as orientações da AASLD observam que, em pacientes submetidos a uma ressecção para colangiocarcinoma peri-hilar ou distal, recomenda-se a drenagem biliar pré-operatória do fígado remanescente se houver obstrução biliar.[7]

## Tumores irresssecáveis

Os critérios que tornam um tumor irresssecável são:[73]

Fatores do paciente

- Comorbidade
- Cirrose hepática coexistente.

Fatores relacionados ao tumor

- Extensão do tumor para os ramos biliares secundários
- Encarceramento ou oclusão da veia porta principal na porção proximal à bifurcação
- Atrofia de um lobo hepático com encarceramento ou oclusão do ramo contralateral da veia porta
- Atrofia de um lobo hepático com extensão contralateral do tumor para os ramos biliares secundários
- Extensão unilateral do tumor para os ramos biliares secundários com encarceramento ou oclusão contralateral de ramo da veia porta
- Metástase histologicamente comprovada para linfonodos regionais
- Metástase no pulmão, fígado ou peritônio.

Transplante de fígado

- Os resultados são mistos para o transplante de fígado, mas ele pode ser sustentado em grupos altamente selecionados de pacientes com doença irresssecável:
  - Pacientes com doença avançada localmente (tipicamente hilar), envolvendo os grandes vasos circundantes (veia porta, artéria hepática) e extensão para os ramos biliares secundários
  - Pacientes com inflamação biliar subjacente (por exemplo, colangite esclerosante primária) ou disfunção hepática impedindo cirurgia.[7] [74] [75] [76]

- O comprometimento de linfonodo regional e a presença de metástase à distância descartam o paciente do transplante de fígado.
- A maioria dos centros de grande volume que realiza esse procedimento usa quimioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvantes, considerando que isso limitará a recorrência de metástase e disseminação linfática.[77]

#### Quimioterapia ± imunoterapia ± radioterapia

- Cada paciente é considerado individualmente, mas aos pacientes que não são candidatos a transplante geralmente é oferecida quimioterapia com gencitabina associada a um composto de platina, isoladamente ou em combinação com radioterapia.[7][63] [64] Após a evolução com quimioterapia com gencitabina e platina, a combinação de FOLFOX (ácido folínico, fluoruracila e oxaliplatina) pode ser uma terapia de segunda linha adequada.[7] [34] [53] [78] No entanto, em decorrência da taxa de resposta limitada nesse tumor, o tratamento pode ser descontinuado se a progressão da doença for confirmada por exames de imagem. Vários tumores que apresentam redução do estágio podem ser considerados ressecáveis após a quimiorradioterapia.[79]
- Em pacientes com colangiocarcinoma irresssecável, o tratamento transarterial baseado em quimioterapia pode oferecer um benefício de sobrevida de 2-7 meses em comparação com a terapia sistêmica.[80]
- As diretrizes da NCCN recomendam que o durvalumabe ou o pembrolizumabe, em combinação com gencitabina e cisplatina, devem ser considerados para o tratamento primário dos pacientes com câncer do trato biliar irresssecável e metastático.[34] [53] [56] [81]
- O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) no Reino Unido recomenda o durvalumabe em combinação com gencitabina e cisplatina como uma opção para o tratamento de pacientes com câncer do trato biliar irresssecável, localmente avançado ou metastático.[82]
- A quimioterapia pode ser combinada com quimiorradiação.[34] [53]
- O sequenciamento de próxima geração deve ser considerado para tentar identificar alterações genéticas específicas relevantes no paciente, para orientar adicionalmente as opções de tratamento de segunda linha.[7]
- Deve-se considerar a inclusão dos pacientes em ensaios clínicos.[34] [53]

#### Terapia paliativa

- A opção alternativa para tumores irresssecáveis é o cuidado paliativo. Os objetivos da palição são a resolução dos sintomas e a melhora da qualidade de vida. A obstrução biliar é a complicação mais comum quando um tumor é irresssecável ou um paciente não é adequado para a cirurgia. As opções para aliviar a obstrução biliar incluem derivação cirúrgica, colocação endoscópica de endoprótese biliar e drenagem biliar percutânea. A derivação biliar cirúrgica está associada com maior morbidade e mortalidade.
- Terapia locoregional ou opções terapêuticas direcionadas ao fígado (amplamente categorizadas em ablação, terapias direcionadas arterialmente e radioterapia) podem ser consideradas para o colangiocarcinoma intra-hepático irresssecável, localmente avançado e limitado ao fígado.[7] [34] [53]
- As opções de ablação incluem crioablação, terapia fotodinâmica, ablação por radiofrequência, ablação por micro-ondas e eletroporação irreversível.[34] [53]
- As terapias arterialmente direcionadas incluem a embolização transarterial, a quimioembolização transarterial, a quimioembolização transarterial com esferas farmacológicas e o ítrio 90.[34] [53] Os pacientes com doença extra-hepática limitada (linfonodo hilar  $\leq 3$  cm ou  $\leq 5$  nódulos pulmonares cada um  $\leq 1$  cm) podem ser considerados para terapia arterialmente direcionada em combinação com a terapia sistêmica.[34] [53]

# Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

| Aguda               |                                         | ( Resumo )  |                                                             |
|---------------------|-----------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------|
| doença ressecável   |                                         |             |                                                             |
|                     | ■ tumor intra-hepático                  | 1a.         | ressecção parcial do fígado                                 |
|                     |                                         | adjunta     | embolização pré-operatória da veia porta ou drenagem biliar |
|                     |                                         | adjunta     | quimioterapia ± imunoterapia ± radioterapia                 |
|                     | ■ tumor extra-hepático                  | 1a.         | excisão cirúrgica                                           |
|                     |                                         | adjunta     | embolização pré-operatória da veia porta ou drenagem biliar |
|                     |                                         | adjunta     | quimioterapia ± imunoterapia ± radioterapia                 |
| doença irressecável |                                         |             |                                                             |
|                     | ■ candidato a transplante de fígado     | 1a.         | transplante de fígado                                       |
|                     |                                         | associado a | quimioterapia ± radioterapia                                |
|                     | ■ não candidato a transplante de fígado | 1a.         | quimioterapia ± imunoterapia ± radioterapia                 |
|                     |                                         | 1a.         | terapia paliativa                                           |

# Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

## Aguda

### doença ressecável

#### ■ tumor intra-hepático

#### 1a. ressecção parcial do fígado

» Os pacientes com tumores ressecáveis apresentam: ausência de evidência de metástases, envolvimento de linfonodos regionais, extensão para a veia porta ou extensão ductal bilateral, e volume hepático funcional suficiente; exames de imagem indicando a possibilidade do cirurgião conseguir ressecar com margens livres e remover o tumor de, pelo menos, um lado da árvore biliar; nenhuma comorbidade que os impeça de serem submetidos à cirurgia.[7]

» O objetivo da cirurgia é atingir as margens negativas (há uma taxa de sobrevida de 5 anos de 20% a 43% se isso ocorrer).[48] [49] [50] [51] Os preditores positivos de sobrevida são margens negativas, ausência de comprometimento dos linfonodos, lesões solitárias e ausência de invasão vascular. O comprometimento hilar diminui a sobrevida média para 12 a 24 meses, partindo-se de um valor de 18 a 30 meses para os tumores mais distais. A laparoscopia de estadiamento pode ser considerada em conjunto com a cirurgia se nenhuma metástase à distância for encontrada.[34] [53] Nos pacientes com doença de alto risco com tumores únicos recorrentes ou primários pequenos, <3 cm, a ablação térmica pode ser usada como uma alternativa à ressecção cirúrgica.[34] [53]

#### adjunta embolização pré-operatória da veia porta ou drenagem biliar

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A embolização pré-operatória da veia porta pode contribuir para a redução de complicações e da mortalidade relacionada à cirurgia, podendo ser considerada para pacientes submetidos a hepatectomia direita ou ressecção maior, como trisegmentectomia.[65] [66] Ela também pode ser considerada para pacientes submetidos à hepatectomia com uma taxa de ressecção planejada excedendo 50% a 60%, especialmente aqueles com fígado icterício.

## Aguda

» A drenagem biliar pré-operatória tem sido utilizada para reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes com icterícia obstrutiva. No entanto, revisões sistemáticas e metanálises não encontraram nenhuma evidência de benefício clínico, e continua sendo um procedimento controverso.[67] [68] [69] [70] Geralmente, a drenagem biliar pré-operatória não é necessária para os pacientes com uma lesão ressecável quando a cirurgia puder ser realizada poucos dias após o diagnóstico. As diretrizes da Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) e do American College of Gastroenterology (ACG) recomendam contra a drenagem biliar pré-operatória de rotina especificamente para os pacientes com obstrução biliar extra-hepática maligna.[71] [72] As diretrizes da ESGE e do ACG também recomendam que a drenagem biliar pré-operatória seja reservada aos pacientes com colangite, icterícia sintomática grave (por exemplo, prurido intenso), protelamento da cirurgia, ou antes da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com icterícia.[71] [72] No entanto, as orientações da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) observam que, em pacientes submetidos a ressecção para um colangiocarcinoma peri-hilar ou distal, recomenda-se a drenagem biliar pré-operatória do fígado remanescente, se houver obstrução biliar.[7]

### adjunta

#### quimioterapia ± imunoterapia ± radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Se a ressecção for bem-sucedida e não houver doença residual local, os pacientes podem ser acompanhados por observação, incluídos em um ensaio clínico ou receber quimioterapia.[34] [53] Com base em evidências de um ensaio clínico randomizado e controlado de fase 3, a American Society of Clinical Oncology, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dos EUA e a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomendam a quimioterapia com capecitabina adjuvante por 6 meses para todos os pacientes após a ressecção.[7] [34][53] [55] [54]

» Além disso, a NCCN recomenda o tratamento com durvalumabe, em combinação com gencitabina e cisplatina, em pacientes que desenvolvem doença recorrente mais de 6 meses após a cirurgia com intenção de cura e

## Aguda

### ■ tumor extra-hepático

#### 1a.

mais de 6 meses após a conclusão da terapia adjuvante.[34] [53] [56] Os pacientes com características de alto risco após a ressecção, como linfonodos positivos, podem se beneficiar de radioterapia adjuvante com quimioterapia concomitante.[60]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens de agentes quimioterápicos.

#### **excisão cirúrgica**

» Os pacientes com tumores ressecáveis apresentam: ausência de evidência de metástases, envolvimento de linfonodos regionais, extensão da veia porta ou extensão ductal bilateral e volume hepático funcional suficiente; exames de imagem indicando a possibilidade de o cirurgião conseguir ressecar com margens livres e remover o tumor de, pelo menos, um lado da árvore biliar; nenhuma comorbidade que os impeça de serem submetidos à cirurgia.[7]

» Para pacientes com colangiocarcinoma extra-hepático, o tipo de cirurgia depende da localização do tumor:

» Tumores que estão dentro do terço proximal da árvore biliar extra-hepática devem ser removidos por ressecção hilar, hepatectomia parcial combinada com ressecção do lobo caudal e linfadenectomia.[61]

» Tumores no terço médio são submetidos a uma excisão do ducto biliar extensa com linfadenectomia. Hepatectomia parcial ou duodenopancreatectomia pode ser necessária para alcançar a remoção total do tumor.

» Os tumores extra-hepáticos distais devem ser removidos com duodenopancreatectomia com linfadenectomia.

» Os tumores podem ser removidos por ressecção da veia porta quando esta estiver envolvida. Essa abordagem confere um benefício marginal em relação à não ressecção.[62]

#### **adjunta**

#### **embolização pré-operatória da veia porta ou drenagem biliar**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A embolização pré-operatória da veia porta pode contribuir para a redução de complicações e da mortalidade relacionada à cirurgia,



## Aguda

podendo ser considerada para pacientes submetidos a hepatectomia direita ou ressecção maior, como trisegmentectomia.[65] [66] Ela também pode ser considerada para pacientes submetidos à hepatectomia com uma taxa de ressecção planejada excedendo 50% a 60%, especialmente aqueles com fígado icterício.

» A drenagem biliar pré-operatória tem sido utilizada para reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes com icterícia obstrutiva. No entanto, revisões sistemáticas e metanálises não encontraram nenhuma evidência de benefício clínico, e continua sendo um procedimento controverso.[67] [68] [69] [70] Geralmente, a drenagem biliar pré-operatória não é necessária para pacientes com lesão ressecável quando a cirurgia pode ser realizada poucos dias após o diagnóstico. As diretrizes da Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) e do American College of Gastroenterology (ACG) não recomendam a drenagem biliar pré-operatória de rotina, especificamente para pacientes com obstrução biliar extra-hepática maligna.[71] [72] As diretrizes da ESGE e do ACG também recomendam que a drenagem biliar pré-operatória seja reservada aos pacientes com colangite, icterícia sintomática grave (por exemplo, prurido intenso), protelamento da cirurgia, ou antes da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com icterícia.[71] [72] No entanto, as orientações da AASLD observam que, em pacientes submetidos a uma ressecção para colangiocarcinoma peri-hilar ou distal, recomenda-se a drenagem biliar pré-operatória do fígado remanescente se houver obstrução biliar.[7]

### adjunta **quimioterapia ± imunoterapia ± radioterapia**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Se o tumor for removido com sucesso e não houver linfonodos positivos, o paciente pode ser monitorado por observação, inscrito em um ensaio clínico ou fazer quimioterapia com/sem radioterapia.[34] [53] Recomenda-se o tratamento com quimioterapia adjuvante com capecitabina por 6 meses para todos os pacientes após a ressecção.[7] [34][53] [55]

» Se as margens da ressecção forem positivas ou se houver comprometimento de linfonodos, deverá ser oferecida ao paciente quimioterapia isoladamente ou em combinação com radioterapia.[34] [53] [55] [63] [64]

## Aguda

» Os pacientes que desenvolvem doença recorrente mais de 6 meses após a cirurgia com intenção de cura e mais de 6 meses após a conclusão da terapia adjuvante poderão receber imunoterapia em conjunto com a quimioterapia (durvalumabe, em combinação com gencitabina e cisplatina).<sup>[34] [53] [56]</sup>

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens de agentes quimioterápicos.

## doença irressecável

### ■ candidato a transplante de fígado

#### 1a. transplante de fígado

» A maioria dos colangiocarcinomas é irressecável. Os critérios que tornam um tumor irressecável são:<sup>[73]</sup>

» Fatores do paciente: comorbidade; cirrose hepática coexistente.

» Fatores relacionados ao tumor: extensão do tumor para os ramos biliares secundários; encarceramento ou oclusão da veia porta principal na porção proximal à bifurcação; atrofia de um lobo hepático com encarceramento ou oclusão de ramo contralateral da veia porta; atrofia de um lobo hepático com extensão contralateral do tumor para os ramos biliares secundários; extensão unilateral do tumor para os ramos biliares secundários com encarceramento ou oclusão contralateral de ramo da veia porta; metástase para linfonodos regionais histologicamente comprovada; metástases no pulmão, fígado ou peritônio.

» Os resultados são mistos para o transplante de fígado, mas ele pode ser sustentado em grupos altamente selecionados de pacientes com doença irressecável. Eles incluem pacientes com doença avançada localmente (tipicamente hilar) envolvendo os grandes vasos circundantes (veia porta, artéria hepática) e extensão para os ramos biliares secundários. Os pacientes com inflamação biliar subjacente (por exemplo, colangite esclerosante primária) ou disfunção hepática impedindo a cirurgia também podem ser qualificados para o transplante de fígado.<sup>[7] [74] [75] [76]</sup> O envolvimento regional dos linfonodos e a presença de metástase à distância descartam o paciente do transplante.

#### associado a quimioterapia ± radioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

## Aguda

## ■ não candidato a transplante de fígado

## 1a.

» A maioria dos centros com grandes volumes que realizam o transplante de fígado usa quimioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvantes, considerando que isso limitará a recorrência de metástase e disseminação linfática.[77]

**quimioterapia ± imunoterapia ± radioterapia**

» A maioria dos colangiocarcinomas é irresssecável. Os critérios que tornam um tumor irresssecável são:[73]

» Fatores do paciente: comorbidade; cirrose hepática coexistente.

» Fatores relacionados ao tumor: extensão do tumor para os ramos biliares secundários; encarceramento ou oclusão da veia porta principal na porção proximal à bifurcação; extensão unilateral do tumor para os ramos biliares secundários com encarceramento ou oclusão contralateral de ramo da veia porta; atrofia de um lobo hepático com encarceramento ou oclusão de ramo contralateral da veia porta; atrofia de um lobo hepático com extensão contralateral do tumor para os ramos biliares secundários; metástase para linfonodos regionais histologicamente comprovada; metástases no pulmão, fígado ou peritônio.

» Dentro do grupo de pacientes que têm doença irresssecável, apenas um pequeno número é qualificado para o transplante de fígado. Eles incluem pacientes com doença avançada localmente, envolvendo os grandes vasos circundantes (veia porta, artéria hepática) e extensão para os ramos biliares secundários. Os pacientes com inflamação biliar subjacente (por exemplo, colangite esclerosante primária) ou disfunção hepática impedindo a cirurgia também podem ser qualificados para o transplante de fígado.[7] [74] [75] [76]

» Cada paciente é considerado de maneira individual. Aos pacientes que não atendem aos critérios acima, normalmente é oferecida a quimioterapia com gencitabina associada a um composto da platina, isoladamente ou em combinação com radioterapia.[7][63] [64] Após a evolução com quimioterapia com gencitabina e platina, a combinação de FOLFOX (ácido folínico, fluoruracila e oxaliplatina) pode ser uma terapia de segunda linha adequada.[7] [34] [53] [78] No entanto, em decorrência da taxa de resposta limitada nesse tumor, o tratamento

## Aguda

pode ser descontinuado se a progressão da doença for confirmada por exames de imagem. Vários tumores que apresentam redução do estágio podem ser considerados ressecáveis depois da quimiorradiação.[79]

Em pacientes com colangiocarcinoma irressecável, o tratamento transarterial baseado em quimioterapia pode oferecer um benefício de sobrevida de 2-7 meses em comparação com a terapia sistêmica.[80]

» As diretrizes da NCCN recomendam que o durvalumabe ou o pembrolizumabe, em combinação com gencitabina e cisplatina, devem ser considerados para o tratamento primário dos pacientes com câncer do trato biliar irressecável e metastático.[34][53][56] [81] O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) no Reino Unido recomenda o durvalumabe em combinação com gencitabina e cisplatina como uma opção para o tratamento dos pacientes com câncer do trato biliar irressecável, localmente avançado ou metastático.[82]

» A quimioterapia pode ser combinada com quimiorradiação.[34] [53]

» O sequenciamento de próxima geração deve ser considerado para tentar identificar alterações genéticas específicas relevantes no paciente, para orientar adicionalmente as opções de tratamento de segunda linha.[7] Deve-se considerar a inclusão dos pacientes em ensaios clínicos.[34] [53]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens de agentes quimioterápicos.

**1a. terapia paliativa**

» A opção alternativa para tumores irressecáveis é o cuidado paliativo. Os objetivos da palição são a resolução dos sintomas e a melhora da qualidade de vida. A obstrução biliar é a complicação mais comum quando um tumor é irressecável ou um paciente não é adequado para a cirurgia. As opções para aliviar a obstrução biliar incluem derivação cirúrgica, colocação endoscópica de endoprótese biliar e drenagem biliar percutânea. A derivação biliar cirúrgica está associada com maior morbidade e mortalidade associadas ao procedimento.

» Terapia locorregional ou opções terapêuticas direcionadas ao fígado (amplamente categorizadas em ablação,

## Aguda

terapias direcionadas arterialmente e radioterapia) podem ser consideradas para o colangiocarcinoma intra-hepático irressecável, localmente avançado e limitado ao fígado.[7] [34] [53] As opções de ablação incluem crioablação, terapia fotodinâmica, ablação por radiofrequência, ablação por micro-ondas e eletroporação irreversível.[34] [53] As terapias arterialmente direcionadas incluem a embolização transarterial, a quimioembolização transarterial, a quimioembolização transarterial com esferas farmacológicas e o ítrio 90.[34] [53] Os pacientes com doença extra-hepática limitada (linfonodo hilar  $\leq 3$  cm ou  $\leq 5$  nódulos pulmonares cada um  $\leq 1$  cm) podem ser considerados para terapia arterialmente direcionada em combinação com a terapia sistêmica.[34] [53]

## Novidades

### Radioterapia interna seletiva

A radioterapia interna seletiva (SIRT) ou a radioembolização direciona altas doses de radiação diretamente às metástases hepáticas irressecáveis. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido publicou orientações de uso da SIRT para colangiocarcinoma intra-hepático primário irressecável. O NICE recomenda que o procedimento seja realizado em centros especializados e somente a título de pesquisa, devido a preocupações de segurança e à falta de evidências de alta qualidade relativas a sua eficácia.<sup>[83]</sup>

### Devimistat

O devimistate, um medicamento antimitocondrial experimental que tem como alvo o ciclo do ácido tricarboxílico mitocondrial, recebeu o estatuto de medicamento órfão pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do câncer biliar. Um estudo de fase 1B/2 de devimistate em combinação com gencitabina e cisplatina para pacientes com câncer biliar está em andamento.<sup>[84]</sup>

### Toniribato de etopósido

A FDA e a European Medicines Agency (EMA) concederam a designação de medicamento órfão ao novo inibidor da topoisomerase II, etopósideo toniribato, para o tratamento do colangiocarcinoma refratário recidivado. Um estudo randomizado de fase 2 de pacientes com câncer do trato biliar refratário, metastático e irressecável (n=22) relatou uma sobrevida global em 1 ano de 44% com etopósideo toniribato versus 11% com os melhores cuidados de suporte.<sup>[85]</sup>

### Infigratinibe

O infigratinibe, um inibidor oral da quinase do receptor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) de molécula pequena, recebeu aprovação acelerada da FDA para adultos com colangiocarcinoma localmente irressecável, avançado ou metastático previamente tratado com uma fusão de receptores de fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) ou outro rearranjo conforme detectado por um teste aprovado pela FDA. A aprovação foi baseada nos resultados de um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto e de braço único.<sup>[86]</sup> Em outubro de 2022, o pedido de autorização de comercialização do infigratinibe na EMA foi suspenso. Isso ocorreu após a avaliação inicial da EMA de que não havia evidências suficientes da eficácia, bem como vários efeitos colaterais e questões sobre o metabolismo e a excreção, que sugeriam que os benefícios do infigratinibe não superavam os riscos.

### Futibatinibe

O futibatinibe, um inibidor oral de molécula pequena altamente seletivo e irreversível do FGFR tipos 1 a 4, recebeu aprovação da FDA para pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático previamente tratado com rearranjos gênicos do FGFR2, incluindo fusões gênicas. O futibatinibe também foi aprovado pela EMA para pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com fusão ou rearranjo do FGFR2 que tiverem tido progressão após pelo menos uma linha anterior de terapia sistêmica. Um estudo de fase 2 relatou um benefício clínico mensurável com o futibatinibe em pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático positivo para fusão de FGFR2 ou positivo para rearranjo de FGFR2 irressecável ou metastático e progressão da doença após uma ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica (excluindo inibidores de FGFR).<sup>[87]</sup> Um estudo de fase 3 (FOENIX-CCA3) está em andamento.<sup>[88]</sup>

### Gunagratinibe

O gunagratinibe, um inibidor de pan-FGFR, recebeu estatuto de medicamento órfão pela FDA para o tratamento de colangiocarcinoma. A atividade antitumoral foi demonstrada em pacientes com alterações do gene FGF/FGFR em vários tipos de tumores, incluindo colangiocarcinoma.<sup>[89]</sup> Um estudo de expansão da de fase 2A está em andamento.<sup>[90] [91]</sup>

## Ivosidenibe

O ivosidenibe, um inibidor oral da isocitrato desidrogenase-1 (IDH1) de molécula pequena, foi aprovado pela FDA e pela EMA para o tratamento de adultos com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático previamente tratado com uma mutação em IDH1, conforme detectado por um teste aprovado. Em pacientes com colangiocarcinoma com IDH1 mutante anteriormente tratado, a sobrevida livre de progressão foi significativamente melhor com o ivosidenibe em comparação com placebo (mediana de 2.7 meses vs 1.4 meses).[92] A sobrevida global mediana, um endpoint secundário, foi de 10.3 meses com ivosidenibe versus 7.5 meses com placebo.[93] Quando ajustado para o cruzamento do placebo para o ivosidenibe (permitido se os pacientes tivessem tido progressão da doença), a sobrevida global mediana com o placebo foi de 5.1 meses. A diretriz da NCCN recomenda o ivosidenibe como um tratamento de linha subsequente, o qual é útil em algumas circunstâncias para os pacientes com colangiocarcinoma metastático ou irresssecável com mutações em IDH1 após a progressão da doença.[34] [53] O NICE recomenda o ivosidenibe como uma opção para tratar colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático com mutação IDH1 R132 em adultos após um ou mais tratamentos sistêmicos.[94]

## Pemigatinibe

O pemigatinibe, um inibidor oral seletivo do FGFR tipos 1, 2 e 3, foi aprovado pela FDA e pela EMA para tratar pacientes adultos com colangiocarcinoma metastático ou localmente avançado irresssecável previamente tratado com uma fusão ou outro rearranjo do gene FGFR2. A aprovação é baseada nos resultados de um ensaio clínico de fase 2 nesta população de pacientes.[95] A diretriz da NCCN recomenda o pemigatinibe como um tratamento de linha subsequente, o qual é útil em algumas circunstâncias para o colangiocarcinoma metastático ou irresssecável com fusões ou rearranjos de FGFR2 após a progressão da doença.[34] [53] O NICE recomenda o pemigatinibe como uma opção para o colangiocarcinoma avançado recidivado ou refratário com fusão ou rearranjo de FGFR2 que tiver progredido após uma terapia sistêmica.[96]

## Zanidatamabe

O zanidatamabe, um anticorpo biespecífico que se liga simultaneamente a dois epítomos não sobrepostos de HER2, recebeu a designação de terapia inovadora da FDA para pacientes com câncer do trato biliar com gene HER2 amplificado previamente tratado. O zanidatamabe demonstrou benefício clínico significativo com um perfil de segurança administrável em pacientes com câncer do trato biliar HER2-positivo refratário ao tratamento em um ensaio clínico de fase 2B de braço único (HERIZON-BTC-01).[97]

## Silmitasertib

O silmitasertibe, um inibidor de caseína quinase 2 (CK2) de molécula pequena, recebeu a designação de medicamento órfão da FDA para os cânceres do trato biliar. Um estudo de fase 1B/2 mostrou evidências preliminares para a eficácia do silmitasertibe quando combinado com gencitabina e cisplatina em pacientes com colangiocarcinoma localmente avançado ou metastático, e um ensaio clínico de fase 3 está planejado.[98]

## ZB131

O ZB131 é um anticorpo monoclonal com alta afinidade e especificidade para plectina específica dos cânceres (uma proteína da superfície celular associada a muitos cânceres agressivos). A FDA concedeu ao ZB131 estatuto de medicamento órfão para o tratamento de colangiocarcinomas. Dados interinos de um ensaio de fase 1/2 mostraram que o ZB131 teve boa tolerabilidade com sinais encorajadores de atividade e engajamento ao alvo em pacientes fortemente pré-tratados.[99] São necessários ensaios adicionais.



# Monitoramento

## Monitoramento

Após o tratamento, recomenda-se realizar exame de imagem a cada 3 a 6 meses por 2 anos, em seguida a cada 6 a 12 meses por até 5 anos e, daí em diante, conforme indicação clínica.[34] [53] Testes da função hepática podem ser realizadas periodicamente para descartar obstrução recorrente.

# Complicações

| Complicações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Período de ocorrência | Probabilidade |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|
| <b>efeitos adversos da terapia com inibidor do checkpoint imunológico</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>curto prazo</b>    | <b>alta</b>   |
| Os efeitos adversos mais comuns das terapias com inibidores de PD-1 ou PD-L1 (por exemplo, durvalumabe) são: anemia (45.4%), fadiga (34.3%), disfagia (30.0%), neutropenia (19.6%), linfopenia (10.2%), hipertensão (9.3%) e lipase elevada (7.2%).[102] Outros efeitos adversos potenciais incluem colite, miocardite, pericardite e toxicidades cutâneas.<br><br>Diretrizes para monitoramento de pacientes e manejo de complicações estão disponíveis.[103] |                       |               |
| <b>colangite</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>curto prazo</b>    | <b>baixa</b>  |
| Mais comum em sistemas biliares previamente instrumentados ou obstruídos; tratada com antibióticos e drenagem biliar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |               |
| <b>vazamento biliar (complicação cirúrgica)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>curto prazo</b>    | <b>baixa</b>  |
| Os vazamentos biliares podem ocorrer em aproximadamente de 5% a 10% das anastomoses complexas do ducto biliar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |               |
| <b>obstrução biliar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>variável</b>       | <b>Médias</b> |
| Supercrescimento do tumor, obstruindo a árvore biliar e exigindo a repetição da ressecção, derivação cirúrgica ou colocação de endoprótese biliar (percutânea).                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |               |

# Prognóstico

O colangiocarcinoma positivo para linfonodos é um indicador de prognóstico desfavorável de sobrevida. A doença metastática impossibilita a ressecção e tem prognóstico desfavorável. O padrão de disseminação precoce comum é para os linfonodos regionais e para os locais distantes no fígado.

A sobrevida de 5 anos para a ressecção cirúrgica isolada varia de 20% a 43%.[48] [49] [50] [51] Para a ressecção cirúrgica com quimioterapia, a taxa de sobrevida de 5 anos é de 26%. A taxa de resposta à quimioterapia isolada é <15%.[100] Para transplante de fígado, há uma taxa de recorrência de 51% dentro de 2 anos após o procedimento.[101]



## Diretrizes diagnósticas

### Reino Unido

**Guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma**  
(<https://www.bsg.org.uk/resource-type/guidelines>)

**Publicado por:** British Society of Gastroenterology

**Última publicação:** 2023

### Europa

**Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** (<http://www.esmo.org/Guidelines>)

**Publicado por:** The European Society for Medical Oncology

**Última publicação:** 2022

### Internacional

**Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma** (<http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2814%2900067-1/fulltext>)

**Publicado por:** International Liver Cancer Association

**Última publicação:** 2014

### América do Norte

**NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers**  
([https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1))

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação:** 2023

**NCCN clinical practice guidelines in oncology: biliary tract cancers** ([https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1))

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação:** 2024

**AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma** (<https://www.aasld.org/practice-guidelines>)

**Publicado por:** American Association for the Study of Liver Diseases

**Última publicação:** 2022

## Diretrizes de tratamento

### Reino Unido

**Guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma**  
(<https://www.bsg.org.uk/resource-type/guidelines>)

**Publicado por:** British Society of Gastroenterology

**Última publicação:** 2023

## Europa

**Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017** (<https://www.esge.com/publications/guidelines>)

**Publicado por:** European Society of Gastrointestinal Endoscopy

**Última publicação:** 2017

**Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up** (<http://www.esmo.org/Guidelines>)

**Publicado por:** The European Society for Medical Oncology

**Última publicação:** 2022

## Internacional

**Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma** (<http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2814%2900067-1/fulltext>)

**Publicado por:** International Liver Cancer Association

**Última publicação:** 2014

## América do Norte

**NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers** ([https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1))

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação:** 2023

**NCCN clinical practice guidelines in oncology: biliary tract cancers** ([https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1))

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação:** 2024

**AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma** (<https://www.aasld.org/practice-guidelines>)

**Publicado por:** American Association for the Study of Liver Diseases

**Última publicação:** 2022

**Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline** (<https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines>)

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação:** 2019

## Principais artigos

- Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2014;60:1268-1289. [Texto completo](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2814%2900067-1/fulltext) (<http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2814%2900067-1/fulltext>) [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24681130?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24681130?tool=bestpractice.bmj.com>)
- Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. Hepatology. 2023 Feb 1;77(2):659-702. [Texto completo](https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2023/02000/AASLD_practice_guidance_on_primary_sclerosing.29.aspx) ([https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2023/02000/AASLD\\_practice\\_guidance\\_on\\_primary\\_sclerosing.29.aspx](https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2023/02000/AASLD_practice_guidance_on_primary_sclerosing.29.aspx)) [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36083140?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36083140?tool=bestpractice.bmj.com>)
- Rushbrook SM, Kendall TJ, Zen Y, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. Gut. 2023 Dec 7;73(1):16-46. [Texto completo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10715509) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10715509>) [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37770126?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37770126?tool=bestpractice.bmj.com>)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: biliary tract cancers [internet publication]. [Texto completo](https://www.nccn.org/guidelines/category_1) ([https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1))
- Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019 Apr 20;37(12):1015-1027. [Texto completo](https://www.doi.org/10.1200/JCO.18.02178) (<https://www.doi.org/10.1200/JCO.18.02178>) [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30856044?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30856044?tool=bestpractice.bmj.com>)

## Referências

1. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2014;60:1268-1289. [Texto completo](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2814%2900067-1/fulltext) (<http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278%2814%2900067-1/fulltext>) [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24681130?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24681130?tool=bestpractice.bmj.com>)
2. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. (eds); American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
3. Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. J Hepatol. 2006;45:856-867. [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030071?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030071?tool=bestpractice.bmj.com>)
4. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. Cancer. 1995;75:171-190. [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8000995?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8000995?tool=bestpractice.bmj.com>)
5. Levin B. Gallbladder carcinoma. Ann Oncol. 1999;10(suppl 4):129-130. [Resumo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436804?tool=bestpractice.bmj.com) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436804?tool=bestpractice.bmj.com>)

6. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, et al. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg.* 1995;32:1-90. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7528652?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7528652?tool=bestpractice.bmj.com)
7. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2023 Feb 1;77(2):659-702. [Texto completo \(https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2023/02000/AASLD\\_practice\\_guidance\\_on\\_primary\\_sclerosing.29.aspx\)](https://journals.lww.com/hep/Fulltext/2023/02000/AASLD_practice_guidance_on_primary_sclerosing.29.aspx) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36083140?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36083140?tool=bestpractice.bmj.com)
8. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int.* 2019 May;39(Suppl 1):19-31. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14095\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14095) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30851228?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30851228?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Shin HR, Lee CU, Park HJ, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol.* 1996;25:933-940. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921477?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921477?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Wiseman K, Buczowski AK, Chung SW, et al. Epidemiology, presentation, diagnosis, and outcomes of choledochal cysts in adults in an urban environment. *Am J Surg.* 2005;189:527-531. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862490?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15862490?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:308-311. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436847?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10436847?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Welzel TM, Mellemejaer L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer.* 2007;120:638-641. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109384?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109384?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Shaib YH, El Serag HB, Davila JA, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology.* 2005;128:620-626. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15765398?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15765398?tool=bestpractice.bmj.com)
14. Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2006;26:42-51. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16496232?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16496232?tool=bestpractice.bmj.com)
15. Brown DP. Mortality of workers exposed to polychlorinated biphenyls - an update. *Arch Environ Health.* 1987;42:333-339. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3125795?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3125795?tool=bestpractice.bmj.com)
16. Lowenfels AB, Norman J. Isoniazid and bile duct cancer. *JAMA.* 1978;240:434-435. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/660885?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/660885?tool=bestpractice.bmj.com)
17. Yen S, Hsieh CC, Macmahon B. Extrahepatic bile duct cancer and smoking, beverage consumption, past medical history, and oral-contraceptive use. *Cancer.* 1987;59:2112-2116. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3567872?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3567872?tool=bestpractice.bmj.com)
18. Rubel LR, Ishak KG. Thorotrast-associated cholangiocarcinoma: an epidemiologic and clinicopathologic study. *Cancer.* 1982;50:1408-1415. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6286094?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6286094?tool=bestpractice.bmj.com)

19. Rashid A. Cellular and molecular biology of biliary tract cancers. Surg Oncol Clin N Am. 2002;11:995-1009. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607585?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607585?tool=bestpractice.bmj.com)
20. Tanaka K, Nishimura A, Yamada K, et al. Cancer of the gallbladder associated with anomalous junction of the pancreatobiliary duct system without bile duct dilatation. Br J Surg. 1993;80:622-624. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8518907?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8518907?tool=bestpractice.bmj.com)
21. Fahrner R, Dennler SG, Inderbitzin D. Risk of malignancy in caroli disease and syndrome: a systematic review. World J Gastroenterol. 2020 Aug 21;26(31):4718-28. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445861\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445861) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32884228?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32884228?tool=bestpractice.bmj.com)
22. Ahrendt SA, Pitt HA, Nakeeb A, et al. Diagnosis and management of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. J Gastrointest Surg. 1999;3:357-367. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10482687?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10482687?tool=bestpractice.bmj.com)
23. Shaib YH, El Serag HB, Nooka AK, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. Am J Gastroenterol. 2007;102:1016-1021. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324130?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324130?tool=bestpractice.bmj.com)
24. Goral V. Cholangiocarcinoma: new insights. Asian Pac J Cancer Prev. 2017 Jun 25;18(6):1469-73. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373807\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373807) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28669153?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28669153?tool=bestpractice.bmj.com)
25. Wilcox CM, Monkemuller KE. Hepatobiliary diseases in patients with AIDS: focus on AIDS cholangiopathy and gallbladder disease. Dig Dis. 1998;16:205-213. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732180?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732180?tool=bestpractice.bmj.com)
26. Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. Cancer Causes Control. 2001;12:959-964. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11808716?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11808716?tool=bestpractice.bmj.com)
27. Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Cancer. 2000;88:2471-2477. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861422?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10861422?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Bergquist A, Glaumann H, Persson B, et al. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case control study. Hepatology. 1998;27:311-316. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9462625?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9462625?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. BMC Cancer. 2019 Feb 28;19(1):185. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394015\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394015) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819129?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30819129?tool=bestpractice.bmj.com)
30. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. Oncology. 2004;66:167-179. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218306?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218306?tool=bestpractice.bmj.com)



31. Patel T, Singh P. Cholangiocarcinoma: emerging approaches to a challenging cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23:317-323. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414849?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414849?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Rushbrook SM, Kendall TJ, Zen Y, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut.* 2023 Dec 7;73(1):16-46. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10715509\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10715509) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37770126?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37770126?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F, et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology.* 2003;226:533-542. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563151?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563151?tool=bestpractice.bmj.com)
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: biliary tract cancers [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
35. Vanderveen KA, Hussain HK. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Cancer Imaging.* 2004;4:104-115. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1434592\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1434592) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250017?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250017?tool=bestpractice.bmj.com)
36. Fujii-Lau LL, Thosani NC, Al-Haddad M, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the diagnosis of malignancy in biliary strictures of undetermined etiology: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2023 Nov;98(5):685-93. [Texto completo \(https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(23\)02625-1/fulltext\)](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(23)02625-1/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37307900?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37307900?tool=bestpractice.bmj.com)
37. ASGE Standards of Practice Committee, Coelho-Prabhu N, Forbes N, et al. Adverse events associated with EGD and EGD-related techniques. *Gastrointest Endosc.* 2022 Sep;96(3):389-401.e1. [Texto completo \(https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(22\)00337-6/fulltext\)](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(22)00337-6/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35843754?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35843754?tool=bestpractice.bmj.com)
38. Lan BY, Kwee SA, Wong LL. Positron emission tomography in hepatobiliary and pancreatic malignancies: a review. *Am J Surg.* 2012;204:232-241. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464445?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464445?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Washburn WK, Lewis WD, Jenkins RL. Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg.* 1995;130:270-276. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7534059?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7534059?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Alvaro D, Bragazzi MC, Benedetti A, et al. Cholangiocarcinoma in Italy: A national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the "Cholangiocarcinoma" committee of the Italian Association for the Study of Liver disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43(1):60-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580332?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580332?tool=bestpractice.bmj.com)
41. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2000 Jan;95(1):204-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638584?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10638584?tool=bestpractice.bmj.com)

42. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology*. 2000;31:7-11. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613720?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613720?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Farrell RJ, Agarwal B, Brandwein SL, et al. Intraductal US is a useful adjunct to ERCP for distinguishing malignant from benign biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:681-687. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12397276?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12397276?tool=bestpractice.bmj.com)
44. Yamashita Y, Takahashi M, Kanazawa S, et al. Parenchymal changes of the liver in cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Gastrointest Radiol*. 1992;17:161-166. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312967?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1312967?tool=bestpractice.bmj.com)
45. Magnuson TH, Bender JS, Duncan MD, et al. Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction. *J Am Coll Surg*. 1999;189:63-71. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401742?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401742?tool=bestpractice.bmj.com)
46. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*. 1997;112:1087-1095. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9097990?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9097990?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Allen VB, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 6;7:CD009323. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27383694?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27383694?tool=bestpractice.bmj.com)
48. Yeh CN, Jan YY, Yeh TS, et al. Hepatic resection of the intraductal papillary type of peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:606-611. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172934?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172934?tool=bestpractice.bmj.com)
49. Nakagohri T, Asano T, Kinoshita H, et al. Aggressive surgical resection for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2003;27:289-293. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607053?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12607053?tool=bestpractice.bmj.com)
50. Isaji S, Kawarada Y, Taoka H, et al. Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1999;6:108-116. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10398896?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10398896?tool=bestpractice.bmj.com)
51. Berdah SV, Delpero JR, Garcia S, et al. A western surgical experience of peripheral cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 1996;83:1517-1521. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014664?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9014664?tool=bestpractice.bmj.com)
52. Chen Y, Zhang B, Liu C, et al. Clinical efficacy of adjuvant treatments for patients with resected biliary tract cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Apr 19;12(4):e051421. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051421\)](https://www.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051421) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35440445?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35440445?tool=bestpractice.bmj.com)
53. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

54. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):663-73. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30922733?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30922733?tool=bestpractice.bmj.com)
55. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019 Apr 20;37(12):1015-1027. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.18.02178\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.18.02178) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30856044?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30856044?tool=bestpractice.bmj.com)
56. Oh DY, Aiwu RH, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid* 2022 Jun 1;1(8). [Texto completo \(https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200015\)](https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2200015)
57. Stewart R, Morrow M, Hammond SA, et al. Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res.* 2015 Sep;3(9):1052-62. [Texto completo \(https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article/3/9/1052/468495/Identification-and-Characterization-of-MEDI4736-an\)](https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article/3/9/1052/468495/Identification-and-Characterization-of-MEDI4736-an) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25943534?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25943534?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Oh DY, He AR, Bouattour M, et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024 Aug;9(8):694-704. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38823398?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38823398?tool=bestpractice.bmj.com)
59. Burris HA 3rd, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): patient-reported outcomes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024 May;25(5):626-35. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38697156?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38697156?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022 Jan-Feb;12(1):28-51. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.prro.2021.09.004\)](https://www.doi.org/10.1016/j.prro.2021.09.004) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34688956?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34688956?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, et al. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg.* 1990;14:535-544. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2166381?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2166381?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Abbas S, Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2013;15:492-503. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23750491?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23750491?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol.* 2014;25:391-398. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24351397?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24351397?tool=bestpractice.bmj.com)

64. Yang R, Wang B, Chen YJ, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum agents for biliary tract cancers: a meta-analysis. *Anticancer Drugs*. 2013;24:871-877. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23799294?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23799294?tool=bestpractice.bmj.com)
65. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107:521-527. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2333592?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2333592?tool=bestpractice.bmj.com)
66. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, et al. Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. *Hepatology*. 1995;21:434-439. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7843717?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7843717?tool=bestpractice.bmj.com)
67. Liu F, Li Y, Wei Y, et al. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. *Digest Dis Sci*. 2011;56:663-672. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20635143?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20635143?tool=bestpractice.bmj.com)
68. Celotti A, Solaini L, Montori G, et al. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Sep;43(9):1628-35. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477976?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477976?tool=bestpractice.bmj.com)
69. Fang Y, Gurusamy KS, Wang Q, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *Br J Surg*. 2013 Nov;100(12):1589-96. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264780?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264780?tool=bestpractice.bmj.com)
70. Mumtaz K, Hamid S, Jafri W. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with or without stenting in patients with pancreaticobiliary malignancy, prior to surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006001. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636818?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636818?tool=bestpractice.bmj.com)
71. Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated October 2017. *Endoscopy*. 2018 Sep;50(9):910-930. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1055/a-0659-9864\)](https://www.doi.org/10.1055/a-0659-9864) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30086596?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30086596?tool=bestpractice.bmj.com)
72. Elmunzer BJ, Maranki JL, Gómez V, et al. ACG Clinical guideline: diagnosis and management of Biliary Strictures. *Am J Gastroenterol*. 2023 Mar 1;118(3):405-26. [Texto completo \(https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2023/03000/acg\\_clinical\\_guideline\\_\\_diagnosis\\_and\\_management.14.aspx\)](https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2023/03000/acg_clinical_guideline__diagnosis_and_management.14.aspx) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36863037?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36863037?tool=bestpractice.bmj.com)
73. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2001;234:507-519. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422074\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422074) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11573044?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11573044?tool=bestpractice.bmj.com)

74. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma, Am J Transplant. 2002;2:774-779. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243499?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243499?tool=bestpractice.bmj.com)
75. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis. 2004;24:201-207. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15192792?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15192792?tool=bestpractice.bmj.com)
76. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg. 2005;242:451-461. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1357753\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1357753) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135931?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135931?tool=bestpractice.bmj.com)
77. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. Liver Transpl. 2004;10(10 suppl 2):S65-S68. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15382214?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15382214?tool=bestpractice.bmj.com)
78. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):690-701. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8082275\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8082275) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33798493?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33798493?tool=bestpractice.bmj.com)
79. Urego M, Flickinger JC, Carr BI. Radiotherapy and multimodality management of cholangiocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;44:121-126. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219804?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10219804?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Ray CE Jr, Edwards A, Smith MT, et al. Metaanalysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. J Vasc Interv Radiol. 2013;24:1218-1226. [Texto completo \(http://www.jvir.org/article/S1051-0443%2813%2900801-4/fulltext\)](http://www.jvir.org/article/S1051-0443%2813%2900801-4/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725793?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725793?tool=bestpractice.bmj.com)
81. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Jun 3;401(10391):1853-65. [Texto completo \(https://hal.science/hal-04089083\)](https://hal.science/hal-04089083) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37075781?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37075781?tool=bestpractice.bmj.com)
82. National Institute for Health and Care Excellence. Durvalumab with gemcitabine and cisplatin for treating unresectable or advanced biliary tract cancer. Jan 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ta944\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ta944)
83. National Institute for Health and Care Excellence. Selective internal radiation therapy for unresectable primary intrahepatic cholangiocarcinoma. Oct 2018 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/IPG630\)](https://www.nice.org.uk/guidance/IPG630)



84. ClinicalTrials.gov. Gemcitabine and cisplatin with or without CPI-613 as first line therapy for patients with advanced unresectable biliary tract cancer (BiT-04). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04203160. Jun 2021 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04203160\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04203160)
85. Pape U-F, Kasper S, Meiler J, et al. Randomized phase II trial of the carboxylesterase (CES)-converted novel drug EDO-S7.1 in patients (pts) with advanced biliary tract cancers (BTC). J Clin Oncol. 2019 Feb 1;37(4 suppl):264 [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4\\_suppl.264\)](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.264)
86. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Oct;6(10):803-15. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00196-5\)](https://www.doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00196-5) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34358484?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34358484?tool=bestpractice.bmj.com)
87. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. N Engl J Med. 2023 Jan 19;388(3):228-39. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206834\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206834) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36652354?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36652354?tool=bestpractice.bmj.com)
88. ClinicalTrials.gov. Futibatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy as First-Line Treatment of Patients With Advanced Cholangiocarcinoma Harboring FGFR2 Gene Rearrangements (FOENIX-CCA3). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04093362. Jan 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093362\)](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093362)
89. Guo Y, Yuan C, Ying J, et al. Phase I result of ICP-192 (gunagratinib), a highly selective irreversible FGFR inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring FGFR pathway alterations. J Clin Oncol. 2021 May 20;39(15 suppl):4092. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.4092\)](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4092)
90. ClinicalTrials.gov. Clinical study of ICP-192 in solid tumors patients. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03758664. Jul 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03758664\)](https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03758664)
91. Guo Y, Yuan C, Ding W, et al. Gunagratinib, a highly selective irreversible FGFR inhibitor, in patients with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma harboring FGFR pathway alterations: a phase IIa dose-expansion study. J Clin Oncol. 2023 Jan 24;41(4 suppl):572. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.4\\_suppl.572\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.572)
92. Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 796-807. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):e462. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30547-7\)](https://www.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30547-7) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002440?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33002440?tool=bestpractice.bmj.com)
93. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1669-77. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836\)](https://www.doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34554208?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34554208?tool=bestpractice.bmj.com)

94. National Institute for Health and Care Excellence. Ivosidenib for treating advanced cholangiocarcinoma with an IDH1 R132 mutation after 1 or more systemic treatments. Jan 2024 [internet publication].  
[Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ta948\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ta948)
95. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):671-84. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203698?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203698?tool=bestpractice.bmj.com)
96. National Institute for Health and Care Excellence: Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement. Aug 2022 [internet publication].  
[Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ta722\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ta722)
97. Harding JJ, Fan J, Oh DY, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2023 Jul;24(7):772-82. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37276871?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37276871?tool=bestpractice.bmj.com)
98. Borad MJ, Bai LY, Richards D, et al. Silmitasertib plus gemcitabine and cisplatin first-line therapy in locally advanced/metastatic cholangiocarcinoma: a Phase 1b/2 study. *Hepatology.* 2023 Mar 1;77(3):760-73. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36152015?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36152015?tool=bestpractice.bmj.com)
99. Sommerhalder D, Piha-Paul S A, Pelster M, et al. A phase 1/2, first-in-human trial of ZB131, a novel antibody targeting cancer-specific plectin (CSP) in advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2023 May 31;41 (16 suppl):3083. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.3083\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3083)
100. Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, et al. Early phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36:552-556. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887837?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887837?tool=bestpractice.bmj.com)
101. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma results in 207 patients. *Transplantation.* 2000;69:1633-1637. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836374?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10836374?tool=bestpractice.bmj.com)
102. Zhou X, Yao Z, Bai H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2021 Sep;22(9):1265-74. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34391508?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34391508?tool=bestpractice.bmj.com)
103. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: management of immunotherapy-related toxicities [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category\\_3\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_3)



## Imagens



*Figura 1: Ultrassonografia da vesícula biliar com massa (setas)*

*Do acervo de Dr. Joseph Espat; usado com permissão*



*Figura 2: CPRE de colangiocarcinoma hilar: tumor de Klatskin com estenose da bifurcação do ducto (setas)*

*Do acervo de Dr. Joseph Espat; usado com permissão*



*Figura 3: Imagem de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) de colangiocarcinoma do ducto hepático com estenose do ducto (setas)*

*Do acervo de Dr. Joseph Espat; usado com permissão*

## Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

### Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

### Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

### Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**N. Joseph Espat, MD, MS, FACS**

Chairman of Surgery

Professor, Director Cancer Center, Department of Surgery, Roger Williams Medical Center, Boston University School of Medicine, Providence, RI

Declarações: NJE declares he has no competing interests.

---

**Ponnandai Somasundar, MD, MPH, FACS**

Associate Professor and Chief of Surgical Oncology

Department of Surgery, Roger Williams Medical Center, Boston University School of Medicine, Providence, RI

Declarações: PS declares that he has no competing interests.

### // Agradecimentos:

We would like to acknowledge our Gastroenterology expert panel member, Dr Brooks Cash, for his contribution to this topic.

Declarações: BC declares that he has no competing interests.

### // Pares revisores:

---

**Kevin Watkins, MD**

Assistant Professor

Department of Surgery, Health Science Center, SUNY, Stony Brook, NY

Declarações: KW declares that he has no competing interests.

---

**Savio Reddymasu, MD**

GI Fellow

Department of Medicine, Center for Gastrointestinal Motility, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS

Declarações: SR declares that he has no competing interests.

---

**Satvinder Mudan, MBBS, BSc, MD, FRCS**

Consultant in Surgical Oncology

The Royal Marsden Hospital, London, UK

Declarações: SM declares that he has no competing interests.