

BMJ Best Practice

Colangiocarcinoma

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Diagnóstico	6
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	16
Tratamento	18
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	22
Novidades	28
Acompanhamento	29
Recomendações	29
Complicações	29
Prognóstico	29
Diretrizes	30
Diretrizes de diagnóstico	30
Diretrizes de tratamento	30
Nível de evidência	32
Referências	33
Imagens	38
Aviso legal	41

Resumo

- ◇ Icterícia indolor, perda de peso e dor abdominal em paciente >55 anos de idade.
- ◇ Enzimas hepáticas, níveis sanguíneos de antígeno CA 19-9, de antígeno carcinoembriogênico (CEA) e de antígeno oncofetal CA-125; ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada (TC)/ressonância nuclear magnética (RNM) abdominais, angiografia por ressonância magnética (ARM) e colangiografia (colangiopancreatografia retrógrada endoscópica [CPRE], colangiopancreatografia por ressonância magnética [CPRM], cateterismo trans-hepático percutâneo) são usados para a avaliação.
- ◇ A única cura potencial é a ressecção cirúrgica.
- ◇ A quimioterapia mostrou-se relativamente inefetiva.
- ◇ 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 dos tumores biliares parece ter aumentado nos 10 anos anteriores a 2007; no entanto, o aumento é provavelmente 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. 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,^[7] 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),^{[8] [9]} coledocolitíase, colecistolitíase, colite ulcerativa e vírus da imunodeficiência humana (HIV).^{[10] [11]} 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%.^[12] Os fatores de risco para o colangiocarcinoma intra-hepático e 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],^[13] isoniazida,^[14] e pílulas contraceptivas orais^[15]) e o uso de radionuclídeos (dióxido de tório, um meio de contraste radioativo usado até a década de 1950).^{[16] [17]}

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.[18]

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] [10] [12] [19]

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

European Association for the Study of the Liver[1]

Diretrizes do European Association for the Study of the Liver 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.

American Joint Committee on Cancer[2]

Os tumores são classificados de acordo com sua localização anatômica: intra ou extra-hepático (peri-hilar e distal).

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

Abordagem passo a passo do diagnóstico

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.

Anamnese e exame físico

O paciente típico tem geralmente >50 anos de idade. 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 vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B e exposição ao 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] [27] [28]

Investigações laboratoriais

Nenhum exame de sangue é diagnóstico para o colangiocarcinoma. Devem ser solicitados testes da função hepática, 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)[20]
- Antígeno CA-125 (elevado; detectável em até 65% dos pacientes)[20]
- Antígeno carcinoembriogênico (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. Entretanto, o método definitivo continua sendo primeiramente a ultrassonografia seguida pela tomografia computadorizada (TC) ou pela ressonância nuclear magnética (RNM).

O teste inicial para avaliar um paciente com icterícia obstrutiva é uma ultrassonografia abdominal. [Fig-1]

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 patência da vasculatura portal.[20] Entretanto, a sensibilidade da ultrassonografia na detecção específica do colangiocarcinoma é baixa. 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 baixo nível de precisão na avaliação de qualquer diagnóstico específico.

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.[29] 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.

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 fará exames de imagem adicionais por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE),

[Fig-2]

[Fig-3]

colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) ou cateterismo trans-hepático percutâneo (CTP).

O procedimento de escolha na avaliação adicional de um colangiocarcinoma depende da necessidade de descompressão biliar. A CPRE é tanto diagnóstica quanto terapêutica (procedimentos como biópsia e colocação de endoprótese descompressiva podem ser realizados).[30] 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. 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. Uma CPRE também permite a inserção de endoprótese para objetivos paliativos. Os riscos da CPRE incluem aqueles associados com sedação, dano ou perfuração da parede intestinal, sangramento, reação alérgica ao contraste e pancreatite.

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 irresssecável, 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.[20] Os riscos do CTP são sangramento, infecção e insuficiência renal temporária ou permanente.

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.[31]

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 é um procedimento experimental para avaliar o interior do ducto biliar usando a abordagem duodenal, como seria usada para a colocação de uma endoprótese.

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.[10] [11]
- Embora, historicamente, a colangite tenha sido associada a um aumento do risco de colangiocarcinoma extra-hepático, não há dados disponíveis 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.[11]
- Não há dados 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.[10]

- Não há dados 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).[\[20\]](#)

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.[\[11\]](#)
- Não há dados disponíveis relacionados à associação com o colangiocarcinoma extra-hepático, mas existe uma associação histórica.

colangite esclerosante primária

- A colangite esclerosante primária foi associada com risco elevado de colangiocarcinoma, com a prevalência em pacientes com colangite esclerosante primária variando de 7% a 13%.[\[12\]](#) Ela 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.[\[21\]](#)

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.[\[11\]](#)

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.[\[11\]](#)
- 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).[\[22\]](#)

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.[\[7\]](#)
- 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.[\[20\]](#)

vírus da hepatite C (HCV)

- A infecção por HCV tem uma forte associação com colangiocarcinoma intra-hepático, com uma RC de 6.1, IC de 95% de 4.3 a 8.6.[\[11\]](#)

- Não foi encontrada associação com o colangiocarcinoma extra-hepático, com uma RC de 4.5, IC de 95% de 0.8 a 45.7.[11]

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.[11] A infecção por HIV é conhecida por aumentar a prevalência de colangite tanto diretamente quanto via outras infecções oportunistas (por exemplo, citomegalovírus).[23]
- 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.[7] [24] [25]
- Outros estudos não observaram nenhuma associação entre o colangiocarcinoma intra-hepático e infecções por HBV; no entanto, o número de casos usado foi pequeno.[11]

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.[17]

Fracos

diabetes

- Não foi encontrada associação clara.[10] [11]

tabagismo

- Não foi encontrada associação clara.[10] [11] O tabagismo parece aumentar o risco de colangiocarcinoma em pacientes com colangite esclerosante primária.[26]

exposição a toxinas/medicamentos

- Exposição ocupacional a bifenilos policlorados (BPCs),[13] isoniazida,[14] contraceptivos orais[15] e portadores crônicos de febre tifoide proporcionam aumento do risco de colangiocarcinoma.[20]

sexo masculino

- Há uma pequena predominância masculina.[4]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- 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, doenças hepáticas, vírus da hepatite C, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B e exposição ao dióxido de tório.

icterícia indolor (comum)

- 90% dos pacientes.[6]

perda de peso (incomum)

- 35% dos casos.[32]

dor abdominal (incomum)

- 35% dos casos.[32]

Outros fatores de diagnóstico

prurido (incomum)

- 26% dos casos.[32]

tríade de febre, icterícia e dor no quadrante superior direito (incomum)

- Características de colangite aguda. Ocorre em 10% dos casos.[32]

vesícula biliar palpável (incomum)

- Raro.

hepatomegalia (incomum)

- Raro.

urina escura (incomum)

- Se icterícia obstrutiva estiver presente.

fezes claras (incomum)

- Se icterícia obstrutiva estiver presente.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
bilirrubina sérica <ul style="list-style-type: none"> • A bilirrubina conjugada é elevada na icterícia obstrutiva. 	elevado
fosfatase alcalina (FAL) sérica <ul style="list-style-type: none"> • Sugere padrão obstrutivo (ou colestático) de testes da função hepática elevados. 	elevado
gama-glutamilttransferase sérica <ul style="list-style-type: none"> • Sugere padrão obstrutivo (ou colestático) de testes da função hepática elevados. 	elevado
aminotransferase sérica <ul style="list-style-type: none"> • Pode estar minimamente elevada. Altas elevações são observadas mais frequentemente no colangiocarcinoma intra-hepático com invasão hepática direta.[27] 	elevado

Exame	Resultado
tempo de protrombina sérica <ul style="list-style-type: none"> Causado por obstrução prolongada do ducto colédoco ou do ducto hepático comum e subsequente redução nas vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). 	aumentada
antígeno CA 19-9 sérico <ul style="list-style-type: none"> Elevado em até 85% dos pacientes com colangiocarcinoma.[20] 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. Em pacientes com colangite esclerosante primária e suspeita de colangiocarcinoma, um valor >100 unidades/mL tem sensibilidade de 75% e especificidade de 80%.[33] 	elevado
antígeno carcinoembrionário (CEA) sérico <ul style="list-style-type: none"> Também elevado em doença inflamatória intestinal, em outros tumores e em lesão hepática grave. 	elevado
antígeno CA 19-9 sérico + (40 vezes o CEA) <ul style="list-style-type: none"> Equação utilizada para calcular a probabilidade de progressão de um tumor. Valor preditivo positivo de 100% na predição de progressão para colangiocarcinoma.[34] 	>40 quilo-unidades/L
antígeno CA-125 sérico <ul style="list-style-type: none"> Detectável em até 65% dos pacientes.[20] 	elevado
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Identifica lesões malignas versus benignas com uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 93%.[35] [Fig-1] 	diagnóstico suspeitado quando os ductos intra-hepáticos estão dilatados; colangiocarcinoma intra-hepático pode ser observado como uma lesão de massa

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> A TC identifica uma lesão primária em aproximadamente 59% dos casos.[36] 	lesão de massa intra-hepática, ductos intra-hepáticos dilatados e linfadenopatia localizada podem ser observados
ressonância nuclear magnética (RNM) abdominal <ul style="list-style-type: none"> 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.[29] 	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

Exame	Resultado
angiografia por ressonância magnética (RM) <ul style="list-style-type: none"> 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. 	ferramenta de estadiamento
colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico tecidual em 40% a 70%.[20] [Fig-2] [Fig-3] A coloração para o antígeno carcinoembriogênico (CEA), para o antígeno CA 19-9 ou para o antígeno CA-50 auxilia no diagnóstico patológico.[6] [10] [12] [19] 	uma falha de enchimento ou área de estenose serão observadas se houver um tumor
colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade comparada à do cateterismo trans-hepático percutâneo (CTP).[37] 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. 	pode mostrar a extensão do comprometimento dos ductos acima e abaixo da obstrução
cateterismo trans-hepático percutâneo (CTP) <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade diagnóstica de até 92%.[38] 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. 	pode mostrar ductos intra-hepáticos dilatados com falhas de enchimento irregulares e estenoses no local da oclusão
tomografia por emissão de pósitrons (PET) <ul style="list-style-type: none"> 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.[31] A sensibilidade é baixa no colangiocarcinoma. 	evidências de malignidade
Imunocoloração <ul style="list-style-type: none"> 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 tumores de colangiocarcinoma hepatocelular misto, caso essa informação possa mudar o tratamento. 	pode ajudar a distinguir colangiocarcinoma intra-hepático de colangiocarcinoma hepatocelular misto

Novos exames

Exame	Resultado
tomografia de coerência óptica (TCO) <ul style="list-style-type: none"> Luz infravermelha é utilizada para obter imagens que possam ser correlacionadas com a histologia. 	variável

Exame	Resultado
colangioscopia peroral <ul style="list-style-type: none"> Em desenvolvimento para o diagnóstico por imagem e para diagnóstico patológico. 	variável
colangioscopia assistida por duodenoscópio <ul style="list-style-type: none"> Procedimento experimental para avaliar o interior do ducto biliar usando a abordagem duodenal, como seria usada para a colocação de uma endoprótese. 	variável

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Carcinoma hepatocelular (CHC)	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> As mesmas modalidades de exames de imagem são usadas. 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.
Carcinoma ampular	<ul style="list-style-type: none"> Manifesta-se com muitas das mesmas características do colangiocarcinoma, com icterícia, prurido, anorexia, perda de peso e uma vesícula biliar distendida e palpável. Os pacientes podem ter diarreia, que não é comumente associada ao colangiocarcinoma. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico da lesão ampular é feito usando a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE); no entanto, a confirmação da malignidade requer exame histológico.
Carcinoma pancreático	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> 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.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Coledocolitíase	<ul style="list-style-type: none"> 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 aumentada, o que seria semelhante à obstrução secundária a um tumor no ducto biliar). Cálculos biliares na vesícula biliar podem não causar nenhum sintoma. 	<ul style="list-style-type: none"> A CPRE diagnosticará definitivamente e tratará essa condição.
Colangite	<ul style="list-style-type: none"> Ela tipicamente manifesta-se como uma tríade de febre, dor no quadrante superior direito e icterícia. 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico de uma consequência de obstrução biliar independentemente da causa. A contagem leucocitária é elevada e os exames de imagem (TC, colangiopancreatografia por ressonância magnética [CPRM] e CPRE) demonstram obstrução biliar. As hemoculturas podem ser positivas para organismo etiológico.

Critérios de diagnóstico

Estadiamento tumor-nodo-metástase (TNM) de malignidades do ducto biliar do American Joint Committee on Cancer^[2]

Os tumores são classificados de acordo com sua localização anatômica: intra ou extra-hepático (peri-hilar e distal).

Classificação TNM dos ductos biliares intra-hepáticos:

- T (tumor primário)
 - TX: tumor primário não pode ser avaliado
 - T0: nenhuma evidência de tumor primário
 - Tis: carcinoma in situ (tumor intraductal)
 - T1: tumor solitário sem invasão vascular
 - T2a: tumor solitário com invasão vascular

- T2b: tumores múltiplos, com ou sem invasão vascular
- T3: tumor que invade o peritônio visceral ou compromete estruturas extra-hepáticas locais por invasão direta
- T4: tumor com invasão periductal
- N (linfonodos regionais)
 - NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
 - N1: linfonodos regionais acometidos pela metástase.
 - N2: metástase presente em linfonodo regional
- M (metástase à distância)
 - M0: sem metástase à distância
 - M1: metástase à distância

Classificação TNM dos ductos biliares extra-hepáticos:

- T (tumor primário)
 - TX: tumor primário não pode ser avaliado
 - T0: nenhuma evidência de tumor primário
 - Tis: carcinoma in situ
 - T1: tumor confinado ao ducto biliar, com extensão até a camada muscular ou tecido fibroso
 - T2a: o tumor invade além da parede do ducto biliar atingindo o tecido adiposo circundante
 - T2b: o tumor invade o parênquima hepático adjacente
 - T3: o tumor invade os ramos unilaterais da veia porta ou da artéria hepática
 - T4: o tumor invade a veia porta principal ou seus ramos bilateralmente; ou a artéria hepática comum; ou bilateralmente as radículas biliares de segunda ordem; ou unilateralmente os ramos biliares de segunda ordem com comprometimento contralateral da veia porta ou da artéria hepática
- N (linfonodos regionais)
 - NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
 - N0: sem metástases linfonodais regionais
 - N1: metástase em linfonodo regional (incluindo linfonodos ao longo do ducto cístico, ducto colédoco, artéria hepática e veia porta)
 - N2: metástase para artérias periaórtica, pericaval, mesentérica superior e/ou linfonodos da artéria celíaca
- M (metástase à distância)
 - M0: sem metástase à distância
 - M1: metástase à distância

A laparoscopia de estadiamento também é realizada para determinar a presença de metástases peritoneais ou hepáticas superficiais em pacientes que têm doença potencialmente ressecável.[39] [20]

Abordagem passo a passo do tratamento

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.

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 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
- 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).[40] [41] [42] [43] 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.

Tumores intra-hepáticos

- Pacientes com um colangiocarcinoma intra-hepático ressecável devem ser submetidos a uma ressecção parcial do fígado.
- Se a ressecção for bem-sucedida e não houver doença residual local, os pacientes poderão ser acompanhados por observação. Não há regime adjuvante comprovado para aumentar a sobrevida.
- Se, após a ressecção, houver alguma doença residual (isto é, margens positivas), recomenda-se que a equipe multidisciplinar considere uma terapia adjuvante de acordo com o caso de cada paciente. As opções disponíveis são uma possível ressecção adicional, terapia ablativa ou quimioterapia com ou sem radioterapia.
- Nenhum esquema padrão de quimioterapia recomendado está disponível atualmente. A quimioterapia geralmente será uma opção se margens negativas não forem obtidas após a ressecção. Se margens negativas forem obtidas, o papel da quimioterapia é controverso.[44]

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.[45]
- 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.[46]
- Se o tumor for removido com sucesso e não houver nenhum linfonodo positivo, o paciente terá a escolha de realizar quimioterapia com radioterapia ou não se submeter a nenhum tratamento adicional.
- 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.[47] [48]

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.[49] [50] Ela também pode ser considerada para os pacientes submetidos à hepatectomia com uma taxa de ressecção planejada excedendo 50% a 60%, especialmente aqueles com fígado icterico.

A drenagem biliar pré-operatória tem sido utilizada para reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes com icterícia obstrutiva. Entretanto, há diversos estudos que são contrários à rotina de uso pré-operatório da colocação de endoprótese cirúrgica endoscópica ou percutânea.[51] [52] [53] Apesar dessas evidências, a drenagem biliar pré-operatória continua sendo um procedimento controverso e ainda é defendida por vários centros.[54] Geralmente, se os pacientes tiverem uma lesão ressecável e a cirurgia puder ser feita em poucos dias após o diagnóstico, esse procedimento não será necessário. A drenagem biliar pré-operatória pode ser realizada com a utilização de endopróteses metálicas cobertas ou descobertas, e evidências atuais indicam que as endopróteses cobertas são melhores para uma maior duração da patência.[55]

Tumores irressecáveis

Os critérios que tornam um tumor irressecável são:[56]

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.[57] [58] [59]
- 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.[60] 1[C]Evidence

Quimioterapia ± radioterapia

- Cada paciente é considerado individualmente, mas aos que não são candidatos ao transplante geralmente é oferecida quimioterapia com gencitabina associada a um composto de platina,[47] [48] isoladamente ou em combinação com radioterapia. Em decorrência da taxa de resposta limitada nesse tumor, o tratamento geralmente será 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 quimiorradioterapia.[62]
- 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.[63]

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 associadas ao procedimento.
- Pode ser realizada tentativa de palição do tumor com terapia fotodinâmica. Um agente fotossensibilizante é usado com um laser endoscópico, resultando na morte seletiva do tumor. A ablação por radiofrequência, a embolização arterial transcaterterica[63] e a radioembolização com ítrio-90[64] também são utilizadas em centros selecionados para a palição do tumor.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
doença ressecável		
<ul style="list-style-type: none"> tumor intra-hepático tumor extra-hepático 	1a	ressecção parcial do fígado
	adjunto	embolização pré-operatória da veia porta ou drenagem biliar
	adjunto	ressecção adicional ou terapia ablativa ou quimioterapia ± radioterapia
	1a	excisão cirúrgica
	adjunto	embolização pré-operatória da veia porta ou drenagem biliar
	adjunto	quimioterapia ± radioterapia
doença irresssecável		
<ul style="list-style-type: none"> candidato a transplante de fígado não candidato a transplante de fígado 	1a	transplante de fígado
	mais	quimioterapia ± radioterapia
	1a	quimioterapia ± radioterapia
	1a	terapia paliativa

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

doença ressecável

■ tumor intra-hepático

1a

ressecção parcial do fígado

» 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

» 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 os pacientes de serem submetidos à cirurgia.

adjunto

embolização pré-operatória da veia porta ou drenagem biliar

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do 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 trissegmentectomia.[49] [50] Ela também pode ser considerada para pacientes submetidos à hepatectomia com uma taxa de ressecção planejada excedendo 50% a 60%, especialmente aqueles com fígado icterico.

» A drenagem biliar pré-operatória tem sido utilizada para reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes com icterícia obstrutiva. Entretanto, há diversos estudos que são contrários à rotina de uso pré-operatório da colocação de endoprótese cirúrgica endoscópica ou percutânea.[31] [52] [53] Apesar dessas evidências, a drenagem biliar pré-operatória continua sendo um procedimento controverso e ainda é defendida por vários centros.[54] Geralmente, se os pacientes tiverem uma lesão ressecável e a cirurgia puder ser feita em poucos dias após o diagnóstico, esse procedimento não será necessário.

Agudo

■ tumor extra-hepático

adjunto

» A drenagem biliar pré-operatória pode ser realizada com a utilização de endopróteses metálicas cobertas ou descobertas, e evidências atuais indicam que as endopróteses cobertas são melhores para uma maior duração da patência.[55]

ressecção adicional ou terapia ablativa ou quimioterapia ± radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se a ressecção for bem-sucedida e não houver doença residual local, os pacientes poderão ser acompanhados por observação. Não há regime adjuvante comprovado para aumentar a sobrevida.

» Se, após a ressecção, houver alguma doença residual (isto é, margens positivas), recomenda-se que seja considerada terapia adjuvante com ressecção adicional, terapia ablativa ou quimioterapia com ou sem radioterapia.

» Nenhum esquema padrão de quimioterapia recomendado está disponível atualmente. A quimioterapia geralmente será uma opção se margens negativas não forem obtidas após a ressecção. Se margens negativas forem obtidas, o papel da quimioterapia é controverso.[44]

1a

excisão cirúrgica

» 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

» 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 os pacientes de serem submetidos à cirurgia.

» 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.[45]

Agudo

» 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.[46]

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

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do 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.[49] [50] 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. Entretanto, há diversos estudos que são contrários à rotina de uso pré-operatório da colocação de endoprótese cirúrgica endoscópica ou percutânea.[31] [52] [53] Apesar dessas evidências, a drenagem biliar pré-operatória continua sendo um procedimento controverso e ainda é defendida por vários centros.[54] Geralmente, se os pacientes tiverem uma lesão ressecável e a cirurgia puder ser feita em poucos dias após o diagnóstico, esse procedimento não será necessário.

» A drenagem biliar pré-operatória pode ser realizada com a utilização de endopróteses metálicas cobertas ou descobertas, e evidências atuais indicam que as endopróteses cobertas são melhores para uma maior duração da patência.[55]

adjunto **quimioterapia ± radioterapia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

» Se o tumor for removido com sucesso e não houver nenhum linfonodo positivo, o paciente terá a escolha de realizar quimioterapia com radioterapia ou não se submeter a nenhum tratamento adicional.

» Se as margens da ressecção forem positivas ou se houver comprometimento de linfonodos, deverá ser oferecida quimioterapia[47] [48] isoladamente ou em combinação com radioterapia.

» 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:[56]

» 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.[57] [58] [59] O envolvimento regional dos linfonodos e a presença de metástase à distância descartam o paciente do transplante.

Agudo

■ não candidato a transplante de fígado

mais

» 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.[60] 1[C]Evidence

quimioterapia ± radioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» 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.[60] 1[C]Evidence

1a

quimioterapia ± radioterapia

» A maioria dos colangiocarcinomas é irressecável. Os critérios que tornam um tumor irressecável são:[56]

» 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 irressecável, 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.[57] [58] [59]

» Aos pacientes que não atendem aos critérios acima, é oferecida a quimioterapia com gencitabina associada a um composto

Agudo

da platina,[47] [48] isoladamente ou em combinação com radioterapia. Em decorrência da taxa de resposta limitada nesse tumor, o tratamento geralmente será descontinuado se a progressão da doença for confirmada por exames de imagem.

» 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 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 associadas ao procedimento.

» Pode ser realizada tentativa de palição do tumor com terapia fotodinâmica. Um agente fotossensibilizante é usado com um laser endoscópico, resultando na morte seletiva do tumor. A ablação por radiofrequência, a embolização arterial transcatetérica[63] e a radioembolização com ítrio-90[64] também são utilizadas em centros selecionados para a palição do tumor.

Novidades

Colangioscopia assistida por duodenoscópio

Procedimento diagnóstico experimental que também está sendo testado para colocação de endoprótese.^[65]

Recomendações

Monitoramento

Após a ressecção cirúrgica, recomenda-se a realização de exames de imagem (tomografia computadorizada [TC], ressonância nuclear magnética [RNM]) a cada 3 a 6 meses, aumentando o intervalo entre os exames ao longo do tempo; testes da função hepática também devem ser realizados para descartar obstrução recorrente. O colangiocarcinoma hilar recorrente tem baixa probabilidade de ser ressecável; se a recorrência for periférica, a ressecção e a terapia ablativa poderão ser opções.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
colangite	curto prazo	baixa
Mais comum em sistemas biliares previamente instrumentados ou obstruídos; tratada com antibióticos e drenagem biliar.		
vazamento biliar (complicação cirúrgica)	curto prazo	baixa
Os vazamentos biliares podem ocorrer em aproximadamente de 5% a 10% das anastomoses complexas do ducto biliar.		
obstrução biliar	variável	média
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%.^{[40] [41] [42] [43]} 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%.^[66] Para transplante de fígado, há uma taxa de recorrência de 51% dentro de 2 anos após o procedimento.^[67]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines

Publicado por: The European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2016

Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2014

Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update

Publicado por: British Association for the Study of the Liver; British Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2012

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Diretrizes de tratamento

Europa

Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines

Publicado por: The European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2016

Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicação em:
2014

Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update

Publicado por: British Association for the Study of the Liver; British Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2012

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2017

Nível de evidência

1. Taxas de sobrevida pós-transplante de fígado: há evidências de baixa qualidade, de um pequeno estudo piloto de coorte da Mayo Clinic publicado em 2000, de taxas de sobrevida após o transplante bastante encorajadoras de 1, 3 e 5 anos com quimiorradiação neoadjuvante (92%, 82% e 82%, respectivamente), mas esses resultados não foram repetidos desde então.[\[61\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.
- Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012;61:1657-1669. [Texto completo](#)
- Lan BY, Kwee SA, Wong LL. Positron emission tomography in hepatobiliary and pancreatic malignancies: a review. *Am J Surg*. 2012;204:232-241.
- 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.

Referências

- Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al; European Association for the Study of the Liver. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60:1268-1289. [Texto completo](#)
- American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2010.
- Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol*. 2006;45:856-867.
- Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*. 1995;75:171-190.
- Levin B. Gallbladder carcinoma. *Ann Oncol*. 1999;10(suppl 4):129-130.
- Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, et al. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg*. 1995;32:1-90.
- 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.
- 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.
- Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol*. 1999;10 Suppl 4:308-311.
- 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.
- 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.

12. Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2006;26:42-51.
13. Brown DP. Mortality of workers exposed to polychlorinated biphenyls - an update. *Arch Environ Health.* 1987;42:333-339.
14. Lowenfels AB, Norman J. Isoniazid and bile duct cancer. *JAMA.* 1978;240:434-435.
15. 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.
16. Ahrendt SA, Nakeeb A, Pitt HA. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001;5:191-218.
17. Rubel LR, Ishak KG. Thorotrast-associated cholangiocarcinoma: an epidemiologic and clinicopathologic study. *Cancer.* 1982;50:1408-1415.
18. Rashid A. Cellular and molecular biology of biliary tract cancers. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002;11:995-1009.
19. 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.
20. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut.* 2012;61:1657-1669. [Texto completo](#)
21. Ahrendt SA, Pitt HA, Nakeeb A, et al. Diagnosis and management of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Gastrointest Surg.* 1999;3:357-367.
22. 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.
23. Wilcox CM, Monkemuller KE. Hepatobiliary diseases in patients with AIDS: focus on AIDS cholangiopathy and gallbladder disease. *Dig Dis.* 1998;16:205-213.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology.* 2004;66:167-179.
28. Patel T, Singh P. Cholangiocarcinoma: emerging approaches to a challenging cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23:317-323.

29. 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.
30. Vanderveen KA, Hussain HK. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Cancer Imaging*. 2004;4:104-115. [Texto completo](#)
31. Lan BY, Kwee SA, Wong LL. Positron emission tomography in hepatobiliary and pancreatic malignancies: a review. *Am J Surg*. 2012;204:232-241.
32. Washburn WK, Lewis WD, Jenkins RL. Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg*. 1995;130:270-276.
33. 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.
34. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1995;108:865-869.
35. 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.
36. Yamashita Y, Takahashi M, Kanazawa S, et al. Parenchymal changes of the liver in cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Gastrointest Radiol*. 1992;17:161-166.
37. 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.
38. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology*. 1997;112:1087-1095.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Berdah SV, Delpero JR, Garcia S, et al. A western surgical experience of peripheral cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 1996;83:1517-1521.

44. Furuse J, Takada T, Miyazaki M, et al; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Guidelines for chemotherapy of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15:55-62. [Texto completo](#)
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Martignoni ME, Wagner M, Krähenbühl L, et al. Effect of preoperative biliary drainage on surgical outcome after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg.* 2001;181:52-59; discussion 87.
53. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, et al. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2005;92:356-361.
54. 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.
55. Saleem A, Leggett CL, Murad M, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:321-327.
56. 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](#)
57. 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.
58. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24:201-207.

59. 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](#)
60. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2004;10(10 suppl 2):S65-S68.
61. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2000;6:309-316.
62. Urego M, Flickinger JC, Carr BI. Radiotherapy and multimodality management of cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:121-126.
63. 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](#)
64. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer*. 2008;113:2119-2128. [Texto completo](#)
65. Farrell JJ, Bounds BC, Al-Shalabi S, et al. Single-operator duodenoscope-assisted cholangioscopy is an effective alternative in the management of choledocholithiasis not removed by conventional methods, including mechanical lithotripsy. *Endoscopy*. 2005;37:542-547.
66. 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.
67. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma results in 207 patients. *Transplantation*. 2000;69:1633-1637.

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

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 19, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 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 and Chief Surgical Oncology, Director Cancer Center, Department of Surgery, Roger Williams Medical Center, Boston University School of Medicine, Providence, RI

DIVULGAÇÕES: NJE has taught faculty courses for Medtronic and Sirtex.

Ponnandai Somasundar, MD, MPH, FACS

Associate Professor and Associate Chief

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

DIVULGAÇÕES: PS declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Kevin Watkins, MD

Assistant Professor

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

DIVULGAÇÕES: 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

DIVULGAÇÕES: SR declares that he has no competing interests.

Satvinder Mudan, MBBS, BSc, MD, FRCS

Consultant in Surgical Oncology

The Royal Marsden Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: SM declares that he has no competing interests.