

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Tratamento do Carcinoma da Vesícula Biliar

Ana Sofia Rodrigues Santos Amorim

M

2021



Tratamento do Carcinoma da Vesícula Biliar

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Ana Sofia Rodrigues Santos Amorim

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228, 4050-313 Porto

amorimsofia2@gmail.com

Orientadora

Mestre Donzília da Conceição Sousa da Silva

Professora Auxiliar Convidada

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Assistente Hospitalar Graduada

Unidade Hépto-biliar e Pancreática - Unidade 3 do Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Coorientador

Professor Doutor Fernando Manuel Castro Poças

Professor Catedrático Convidado com Agregação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Assistente Hospitalar Graduado Sénior

Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto

maio, 2021

Porto, maio de 2021

Estudante:

Ana Sofia Rodrigues Santos Amorim

Orientador:

Deniz L. F.

Coorientador:

Aos meus avós

Agradecimentos

No final de um percurso, custeado por um sonho, agradeço a todos aqueles que se cruzaram e marcaram o mesmo, ao longo dos meus 23 anos de vida, tornando-o mais enriquecedor e proveitoso. De certa forma, contribuíram para que me tornasse na pessoa feliz, concretizada, ambiciosa e grata que sou. Sem vós, não teria chegado onde cheguei.

A minha sincera gratidão, em particular:

À Doutora Donzília, pelo modelo pessoal e profissional que é para mim. Pela inspiração, dedicação, disponibilidade, competência e auxílio imprescindível, desde o início. Pelo espírito de partilha de conhecimentos, que sempre me transmitiu. É com admiração que observo o seu profissionalismo e capacidade de trabalho. Obrigada pelo entusiasmo e conselhos dados. Serão, sem dúvida, uma mais-valia no futuro.

Ao Professor Doutor Fernando Castro Poças, por ter aceitado fazer parte deste projeto, por todo o incentivo à sua realização e auxílio prestado.

Ao ICBAS, a minha eterna casa, pelo privilégio que é ser “biomédicas”, pelos ensinamentos que me proporcionou e pelas pessoas que me deu, as quais levo para a vida.

Aos meus pais, pela vida. Aos meus pais e avós, pela educação soberba e valores que me concederam. Pelo modelo de resiliência, união, persistência, coragem e solidariedade que são. Por me proporcionarem mais do que aquilo que alguma vez conseguirei retribuir. Por tudo o que as palavras não podem, nem conseguem expressar, mas que o coração sente.

Às minhas irmãs, por serem a alegria da minha casa, em todos os momentos, e a força em prol do continuar, nas alturas mais tristes. Por fazerem o meu mundo mais bonito e tranquilo.

Ao Miguel, pelo companheirismo, união, amizade e suporte, ao longo destes 6 últimos anos. Por caminhares comigo, em todos os momentos. Obrigada pelo amor e apoio incondicional e imensurável. Obrigada pela pessoa que és e pela que te esforças por ser.

À minha família, de sangue e não só, pelo apoio, ternura, amor, confiança e suporte incondicional.

Aos meus amigos de sempre, obrigada pela fiel e sincera amizade que nos une. Os caminhos foram separados, mas permanecem unidos como sempre. À Leonor. À Inês.

Aos meus amigos de curso, pelos laços que construímos, pelas vivências e memórias criadas, pela amizade, por todo o carinho, honestidade e lealdade. Que a memória não nos atraia, para que possamos um dia olhar para trás e recordar os bons momentos vividos. É o que fica, para a vida!

À Mafalda, pelo companheirismo nesta caminhada. Por acreditar mais em mim que eu própria. Por fomentar determinação e autoconfiança. Pela leal e sincera amizade, ao longo destes 6 anos. Pelo apoio imensurável e incondicional.

À Natália pela ponderação e tranquilidade que emana. Pelo companheirismo neste projeto.

Os amigos são a família que escolhemos.

Não sou nada.
Nunca serei nada.
Não posso querer ser nada.
À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.

em *Tabacaria*, Álvaro de Campos

Resumo

Introdução: O CVB é uma entidade rara e agressiva, constituindo a doença maligna mais prevalente da árvore biliar. Devido à semiologia inespecífica, e subsequente detecção tardia, a maioria dos pacientes apresenta, à data do diagnóstico, doença em fase avançada. É mais frequente em mulheres, de países em desenvolvimento, encontrando-se associado a um mau prognóstico e a uma taxa de sobrevida global, em 5 anos, igualmente baixa. O principal fator de risco é a litíase biliar e os mais comuns são os mesmos que para doença benigna da VB.

Objetivos: Realizar uma revisão sistemática acerca da abordagem terapêutica do cancro da vesícula biliar e apresentar o seu estado da arte. Destaca-se a dificuldade do presente tema, que, comparativamente a outros, é pouco explorado, apresentando resultados decepcionantes assim como poucos consensos estabelecidos.

Metodologia: O estudo foi baseado nas *Guidelines* PRISMA de 2009. A pesquisa foi baseada na *PubMed* e na *Cochrane Database of Collected Reviews* utilizando as palavras-chave descritas. Incluíram-se todos os tipos de artigos, sem restrição do ano ou do idioma. Os critérios de exclusão incluíram artigos sem referência a carcinoma da vesícula biliar. Foram analisadas as referências dos artigos selecionados, de modo a obter artigos não abrangidos na pesquisa inicial.

Desenvolvimento: A semiologia do CVB é pobre e vaga, razão pela qual é difícil obter um diagnóstico precoce. Pode dividir-se em 3 formas de apresentação: carcinoma previamente conhecido; carcinoma descoberto de forma incidental no período intraoperatório (o mais frequente) e carcinoma descoberto de forma incidental no período pós-operatório. A sequência de avaliação diagnóstica e de estadiamento depende da forma de apresentação bem como do tempo de evolução do quadro e inclui exames de imagem toraco-abdomino-pélvicos e/ou laparoscopia de estadiamento. Este último é baseado na classificação TNM.

Conclusões: A cirurgia é a única terapêutica potencialmente curativa. Na ausência de contraindicações, deve ser realizada nos estadios I-III e em alguns casos selecionados de IVA. É crucial a realização de uma linfadenectomia, pois a mesma está associada a uma melhor sobrevida a longo prazo. A quimioterapia adjuvante, à base de fluoro-pirimidina ou gemcitabina, seguida ou não de radioterapia, é, frequentemente, recomendada em estadios superiores a T2 (inclusive) e na presença de gânglios linfáticos positivos, podendo também ser considerada em todos os casos de CVB ressecado. Os benefícios da radioterapia permanecem incertos. O progresso adicional na sobrevida a longo prazo para o CVB dependerá, em última análise, dos avanços nas estratégias adjuvantes e neoadjuvantes.

Palavras-chave (*MeSH do Index Medicus*): Cancro da Vesícula Biliar; Carcinoma da Vesícula Biliar; Neoplasia da Vesícula Biliar; Colectomia.

Abstract

Introduction: Gallbladder cancer is a rare and aggressive entity, constituting the most prevalent malignant disease of the biliary tree. Due to nonspecific semiology and subsequent late detection, most patients present, at the time of diagnosis, advanced disease. It is more common in women from developing countries, associated with a poor prognosis and an overall low 5-year survival rate. The main risk factor is biliary lithiasis, and the most common ones are the same as for benign gallbladder disease.

Objectives: Develop a systematic review of the therapeutic approach to gallbladder cancer and present its state of the art. The difficulty of the present theme must be highlighted, since, compared to others, is little explored, presenting disappointing results as well as few established consensuses.

Methods: The study was based on the 2009 PRISMA Guidelines. The research was conducted on *PubMed* and the *Cochrane Database of Collected Reviews* using the keywords described. All types of articles were included, without restriction of year or language. Exclusion criteria included articles without reference to gallbladder carcinoma. The references of the selected articles were analyzed to obtain articles not covered in the initial research.

Development: Gallbladder cancer semiology is poor and vague, which is why it is difficult to obtain an early diagnosis. It can be divided into 3 forms of presentation: previously known carcinoma; incidentally discovered carcinoma in the intraoperative period (the most frequent one); and incidentally discovered carcinoma in the postoperative period. The diagnostic and staging evaluation sequence depends on the clinical presentation and the duration of the condition and includes thoraco-abdominopelvic imaging exams and/or staging laparoscopy. The latter is based on the TNM classification.

Conclusions: Surgery is the only potentially curative therapy. In the absence of contraindications, it must be performed in stages I-III and in some selected cases of IVA. Lymphadenectomy is crucial, as it is associated with better long-term survival. Adjuvant chemotherapy, based on fluoropyrimidine or gemcitabine, whether or not, followed by radiotherapy, is often recommended in stages greater than T2 (inclusive) and in the presence of positive lymph nodes. It can also be considered in all cases of resected gallbladder cancer. The benefits of radiotherapy remain uncertain. Additional progress in long-term survival for gallbladder cancer will ultimately depend on advances in adjuvant and neoadjuvant strategies.

Keywords: *Gallbladder Cancer; Gallbladder Carcinoma; Gallbladder Neoplasm; Cholecystectomy.*

Siglas, Acrónimos e Abreviaturas

3p - Braço curto do cromossoma 3
8p - Braço curto do cromossoma 8
9q - Braço longo do cromossoma 9
18q - Braço longo do cromossoma 18
22q - Braço longo do cromossoma 22
AJCC - *American Joint Committee on Cancer*
AKT - *Protein kinase B (PKB)*
ARID1A - *AT-rich interactive domain-containing protein 1A*, proteína codificada pelo gene ARID1A
ASCO - *American Society of Clinical Oncology*
B(1)R - *Bradykinin B(1) receptor*
BAP1 - *BRCA1 (BREast CAncer gene 1) associated protein 1*
BILCAP - *Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer*, ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico, em fase III
CA 19-9 - Antígeno do carboidrato 19-9
CB1 - Recetor endocanabinoide tipo 1
CD44v - *Cluster of differentiation 44 variant*
CD54 - *Cluster of differentiation 54*, também conhecido por *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1)
CD56 - *Cluster of Differentiation 56*, também conhecido por *Neural cell adhesion molecule* (NCAM)
CD90 - *Cluster of Differentiation 90*
CDK4 - *Cyclin-dependent kinase 4*, também conhecida por *Cell division protein kinase 4*
CDKN2A - *Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*
CEA - Antígeno carcinoembrionário
COX2 - *Cyclooxygenase type II*
CTNNB1 - *Catenin (cadherin-associated protein)*, beta 1, 88kDa, gene codificante da proteína catenina beta-1
CVB - Carcinoma da Vesícula Biliar
CyclinD1 - Proteína ciclina D1
DCL-1 - *Dicer-like 1*
DcR1 - *Decoy receptor 1*, também conhecido por *TRAIL receptor 3 (TRAILR3)* e *tumor necrosis factor receptor superfamily member 10C (TNFRSF10C)*
DcR2 - *Decoy receptor 2*, também conhecido por *TRAIL receptor 4 (TRAILR4)* e *tumor necrosis factor receptor superfamily member 10D (TNFRSF10D)*
DNA - *Deoxyribonucleic acid*, em português ácido desoxirribonucleico (ADN)
DR4 - *Death Receptor 4*
DR5 - *Death Receptor 5*
EGFR - *Epidermal growth factor receptor*
ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ou ensaio de imunoabsorção enzimática
ErbB - Família de proteínas que contém 4 recetores de tirosina-cinases
ERBB2 - *Receptor tyrosine-protein kinase ERBB-2*, também conhecido por *HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)*
ERBB3 - *Receptor tyrosine-protein kinase ERBB-3*, também conhecido por *HER3 (human epidermal growth factor receptor 3)*
ERBB4 - *Receptor tyrosine-protein kinase ERBB-4*, também conhecido por *HER4 (human epidermal growth factor receptor 4)*
ERK1/2 - *Extracellular signal-regulated kinases 1/2*
ESMO - *European Society for Medical Oncology*
EUA - Estados Unidos da América
FAS - *Tumor necrosis factor receptor superfamily member 6*

FASL - FAS ligando
FHIT - *Fragile histidine triad gene*
G - Grau histológico
G1 - Boa diferenciação histológica
G2 - Diferenciação histológica moderada
G3 - Pouca diferenciação histológica
HER2 - *Human epidermal growth factor receptor 2*
Hsp90 - *Heat shock protein 90*
hTERT - *Telomerase reverse transcriptase in humans*
ICBAS - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
IDH1 - *Isocitrate dehydrogenase 1* (NADP⁺ - *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)
IMS - Instabilidade de Microssatélites
iNOS - *Inducible nitric oxide synthase*
KMT2C - *Lysine Methyltransferase 2C*
KRAS - *Kristen rat sarcoma viral oncogene homologue*
LOH - Perda de Heterozigotia "Loss of heterozygosity"
MEK1/2 - *Mitogen-activated protein kinase kinase 1/2*
mDNA - *Mitochondrial DNA*
MGMT - *Methyl Guanine Methyl Transferase*
miRNA - MicroRNA
MLH1 - *MutL homolog 1*
mRNA - RNA (*Ribonucleic acid*) mensageiro
mTOR - *Mechanistic target of rapamycin (serine/threonine kinase)*
MUC1 - *Mucin 1, cell surface associated*, também conhecida por *polymorphic epithelial mucin* (PEM) ou *epithelial membrane antigen* (EMA)
MUC2 - *Mucin 2*
MUC6 - *Mucin 6*
Nº - Número
NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*
NTRK - *Neurotrophic tyrosine receptor kinase*
P53 - Proteína citoplasmática, de massa molecular 53 kDa
P73 - Proteína citoplasmática, de massa molecular 73 kDa
PBRM1 - Proteína *polybromo-1*
p-ERK1/2 - *Phospho-Extracellular signal-regulated kinases 1/2*
PET-TC - Tomografia por Emissão de Positrões
PI3K - *Phosphoinositide 3-kinase* (PI3Ks), também conhecido por *phosphatidylinositol 3-kinase*
PIK3CA - *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alfa*
PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PTEN - *Phosphatase and tensin homolog*, gene supressor tumoral
R0 - Margens cirúrgicas microscópicas negativas
R1 - Margens cirúrgicas microscópicas positivas
R2 - Doença residual macroscópica
RAS - *Rat sarcoma*
RAF - *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*
RASSF1 - *Ras association domain-containing protein 1*
RM - Ressonância Magnética
SGI - Sistema Gastrointestinal
SMAD4 - *SMAD family member 4*, também conhecido por *Mothers against decapentaplegic homolog 4* ou *Deleted in Pancreatic Cancer-4* (DPC4)
SMARCB1 - *SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1*, proteína codificada pelo gene SMARCB1
TC - Tomografia Computorizada

TNF - *Tumor necrosis factor*

TNF α - *Tumor necrosis factor alpha*

TNFR-1 - *TNF receptor 1*

TNM - *Tumour, Node, Metastasis*

TP53 - *Tumor protein p53*

TRAIL - Ligando indutor de apoptose relacionado com o TNF - *tumor necrosis factor* (do inglês *TNF-related apoptosis inducing ligand*)

TSG - *Tumor suppressor genes*

VB - Vesícula Biliar

VEGF - *Vascular endothelial growth factor*

Índice

Agradecimentos	i
Prefácio	ii
Resumo.....	iii
<i>Abstract</i>	v
Siglas, Acrónimos e Abreviaturas	vi
Índice de Tabelas.....	x
Índice de Figuras	xi
Introdução.....	1
Metodologia	2
Desenvolvimento	3
Epidemiologia.....	3
Etiologia.....	3
Patologia.....	4
Patogénese.....	4
Diagnóstico.....	4
Previamente conhecido	5
Incidental intraoperatório.....	5
Incidental pós-operatório.....	6
Estadiamento	6
Tratamento.....	8
Fundamentos	8
Doença Ressecável	9
Cirurgia	9
Terapêutica Adjuvante	10
Terapêutica Neoadjuvante.....	11
Tumores Incidentais	12
Diagnóstico intraoperatório	12
Diagnóstico pós-operatório.....	12
Doença irresssecável ou disseminada	13
Recorrência	14
Perspetivas Futuras	14
Prognóstico	15
Conclusão	17
Posfácio	18
Apêndice I - Tabelas	19
Apêndice II – Figuras	21
Referências.....	23

Índice de Tabelas

Tabela I – Estadiamento TNM do carcinoma da vesícula biliar.....	19
Tabela II – Estádios do carcinoma da vesícula biliar.....	20

Índice de Figuras

Figura 1 - Fluxograma dos artigos pesquisados, com respectivos critérios de inclusão e exclusão.....	21
Figura 2 - Sequência displasia - carcinoma.....	22
Figura 3 - Sequência de alterações morfológicas e moleculares na patogénese do carcinoma da vesícula biliar.....	22

Introdução

O carcinoma da vesícula biliar (CVB), apesar de raro, é uma entidade muito agressiva, constituindo a doença maligna mais prevalente da árvore biliar e ocupando a quinta posição, na lista de doenças malignas mais comuns do sistema gastrointestinal, em todo o mundo.¹⁻⁴ Devido à semiologia inespecífica, e subsequente detecção tardia, a maioria dos pacientes apresenta, à data do diagnóstico, doença em fase avançada.^{5, 6} É muito mais frequente em mulheres do que em homens.⁷ Encontra-se associado a um mau prognóstico e a uma taxa de sobrevida global, em 5 anos, igualmente baixa, variando entre os 4 e os 60%, dependendo do estadió e da ressecabilidade.^{1, 8-10}

A prevalência varia de acordo com a área geográfica e com a etnia. Relativamente à incidência, em geral, esta é maior nos países em desenvolvimento, encontrando-se a América do Sul e a Ásia, no topo da lista, com os valores mais elevados, em oposição aos Estados Unidos e à Europa Ocidental, que se encontram no fim, com os valores mais baixos. A nível mundial, as mulheres do norte da Índia e do Chile são as que apresentam o maior valor de incidência. Esta aumenta com a idade, sendo que os 65 anos constituem a idade média de diagnóstico.⁹

Um dos principais fatores de risco, para o desenvolvimento de CVB, é a inflamação crónica.^{9, 11-13} Através da indução de alterações, no microambiente do tumor, esta propicia proliferação, migração e angiogénese tumoral, sendo que qualquer condição que induza inflamação será um fator de risco para este cancro. Servem de exemplo a litíase vesicular - o principal fator de risco, os pólipos da vesícula biliar (VB), a calcificação da VB (como a vesícula de porcelana) e ser portador crónico de *Salmonella typhi*.^{7, 9, 14} Outros fatores de risco são a obesidade, o género feminino, a colangite esclerosante primária, malformações congénitas, como uma junção anómala do sistema ductal pancreático-biliar, idade superior a 65 anos e colecistite prévia.¹⁵ Os mais comuns são a presença de litíase vesicular, o género feminino e a obesidade, ou seja, os mesmos que para doença benigna da VB.

Metodologia

O estudo foi baseado nas *Guidelines* PRISMA de 2009. A pesquisa foi baseada na *PubMed* e na *Cochrane Database of Collected Reviews*, entre os meses de setembro e dezembro de 2020, utilizando os seguintes termos *MeSH do Index Medicus*: “*Gallbladder Cancer*” OR “*Gallbladder Carcinoma*” OR “*Gallbladder Neoplasm*” OR “*Cholecystectomy*”. Incluíram-se todos os tipos de artigos, sem restrição do ano ou do idioma. Os critérios de exclusão incluíram artigos sem *abstract* disponível e não correspondentes a estudos na espécie humana. Foram analisadas as referências dos artigos selecionados, de modo a obter artigos não abrangidos na pesquisa inicial. O diagrama que sumaria o processo de seleção PRISMA, com os respectivos critérios de inclusão e exclusão dos artigos, encontra-se ilustrado na figura 1.

Desenvolvimento

Epidemiologia

O CVB é o cancro mais frequente da árvore biliar, sendo responsável por cerca de 90% de todos os casos. Encontra-se em 6º lugar, entre todos os cancros do sistema gastrointestinal (SGI), e apresenta uma clara predominância no sexo feminino, comparativamente ao sexo masculino, numa relação de, aproximadamente, 2:1, a nível mundial.⁹ A prevalência varia de acordo com a área geográfica e com a etnia. Relativamente à incidência anual mundial, esta varia entre 1,5 e 27 novos casos, por 100.000 indivíduos, sendo, em geral, maior nos países em desenvolvimento, encontrando-se a América do Sul e a Ásia, no topo da lista, com os valores mais elevados, em oposição aos Estados Unidos da América (EUA) e à Europa Ocidental, que se encontram no fim, com os valores mais baixos.¹⁶ Nos EUA, as maiores taxas de incidência e mortalidade de CVB são observadas entre índios americanos e nativos do Alasca.^{10, 17, 18} A nível mundial, as mulheres do norte da Índia e do Chile são as que apresentam o maior valor de incidência. Esta aumenta com a idade, sendo que os 65 anos constituem a idade média de diagnóstico.^{19, 20}

Etiologia

Um dos principais fatores de risco, para o desenvolvimento de CVB, é a inflamação crónica. Esta induz o surgimento de alterações, no microambiente do tumor, que propiciam proliferação, migração e angiogénese tumoral.⁷ Condições que induzem inflamação crónica, na VB, são a litíase vesicular (70-88% dos pacientes com CVB têm história de cálculos biliares, sendo que, quanto maior o diâmetro do cálculo, maior o risco associado), os pólipos da vesícula biliar (principalmente se tamanho superior a 1 centímetro), a calcificação da VB (como a vesícula de porcelana) e ser portador crónico de *Salmonella typhi*.^{7, 9-12, 21-24} Outros fatores de risco são o género feminino, sendo que este é independente da presença de litíase vesicular, a obesidade, a colangite esclerosante primária, malformações congénitas, como uma junção anómala do sistema ductal pancreático-biliar, idade superior a 65 anos e colecistite prévia.²⁵ A exposição ocupacional a produtos químicos industriais, como ocorre em refinarias de petróleo, indústria têxtil, moagem de papel, sapataria e indústria da borracha foi, também, considerada fator de risco, do foro ambiental.⁹ Estima-se que a exposição à aflatoxina, presente no fumo do tabaco, esteja associada ao desenvolvimento deste tipo de cancro, contudo mais estudos serão necessários para comprovar tal associação. Os mais comuns são a presença de litíase vesicular, o género feminino e a obesidade, ou seja, os mesmos que para doença benigna da VB.^{7, 11, 19, 26}

Patologia

O tipo histológico mais comum de CVB é o adenocarcinoma, podendo este ser, posteriormente, classificado de acordo com o tipo de células: papilares, tubulares, mucinosas e de sinete.^{7, 27} As variantes papilares e tubulares são as mais frequentes.^{10, 26} No entanto, existem outros tipos histológicos menos comuns, como o carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado ou anaplásico, o carcinoma de células adenoescamosas, o carcinoma neuro-endócrino e o carcinoma mesenquimatoso ou carcinoide.^{7, 10, 28, 29}

Com base no aspeto macroscópico, os tumores podem ser classificados em formas nodulares, papilares e tubulares. As formas nodulares são caracterizadas por invasão precoce do fígado e de órgãos adjacentes, assim como uma maior predisposição à metastização linfática. Já os tipos papilares são, predominantemente, formas intraluminais, resultando em lesões polipoides, indolentes, menos invasivas, associadas a melhor prognóstico, e que surgem em estruturas ductais e em vísceras ocas.⁷

Relativamente ao grau histológico (G), podem ser divididos em G1 (boa diferenciação), G2 (diferenciação moderada) e G3 (pouca diferenciação).³⁰

A maioria dos CVB tem origem no fundo da VB (60%), seguindo-se o corpo (30%), o colo e o canal cístico (10%).^{7, 10, 11}

Patogénese

O CVB representa a evolução, ao longo de, aproximadamente, 15 anos, de uma displasia para um carcinoma *in situ*, e, posteriormente, para carcinoma invasivo.^{7, 14} A sequência displasia-carcinoma é o modelo mais aceite para explicar as alterações genéticas e moleculares envolvidas na patogénese do CVB. Mutações em genes supressores tumorais (como o gene p53) e oncogenes (como o gene KRAS, envolvido em numerosas vias de sinalização), presença de instabilidade de microssatélites (IMS), perda de heterozigotia (LOH) e alterações epigenéticas são alguns dos fatores envolvidos e identificados na génese tumoral deste carcinoma.^{7, 10} Podem ser, igualmente, descritas mutações nos genes PIK3CA, CTNNB1, IDH1, EGFR e ERBB3. (ver figuras 2 e 3)

Diagnóstico

A semiologia do CVB é pobre e vaga, razão pela qual é difícil obter um diagnóstico precoce.^{7, 31} Por norma, quando surgem os sintomas, estes mimetizam os de uma vulgar cólica biliar ou colecistite, tornando árdua a tarefa de o diferenciar de uma causa benigna, o que corrobora o facto de a maioria dos CVB serem detetados incidentalmente, durante ou após a colecistectomia, eletiva

ou urgente, por doença considerada benigna, da VB.^{7-9, 32, 33} Por norma, a doença em fase inicial (estadio I) não cursa com dor associada ao tumor, uma vez que a VB é um órgão distensível.¹¹ Já os estadios II e III apresentam, frequentemente, dor abdominal, aguda ou crónica, no quadrante superior direito, que poderá ser devida à litíase vesicular, e não à existência de tumor, associada a náuseas, vómitos e anorexia. No entanto, a obstrução da árvore biliar extra-hepática poderá ter como única manifestação a presença de icterícia, não sendo, por isso, a presença de dor obrigatória.³⁴

À semelhança de outras neoplasias, sintomas constitucionais, como a diminuição do peso corporal e a icterícia, estão associados a fases mais avançadas (estadio III ou IV) ou doença metastizada.^{6, 35} Estudos referem que a presença de icterícia obstrutiva se associa a uma maior probabilidade de possuir metástases à distância e doença irresssecável, assim como uma menor sobrevida, quando comparados com pacientes sem icterícia.^{27, 36, 37}

O próprio exame físico pode não ter alterações dignas de relevo. O sinal de Murphy pode ser positivo, no entanto a VB raramente é palpável, sendo este achado mais comumente encontrado em estadios mais avançados.⁵

Para uma melhor compreensão, pode dividir-se as formas de apresentação do CVB em três grupos: carcinoma previamente conhecido (sintomas, sinais e imagens sugestivos); carcinoma descoberto de forma incidental no período intraoperatório (achado inesperado, durante colecistectomia, por presumida doença benigna da VB); carcinoma descoberto de forma incidental no período pós-operatório (descoberto na análise anatomopatológica, de peça ressecada, após colecistectomia).^{26, 38}

Previamente conhecido

Ocorre numa minoria dos casos. Poderá ser detetado de duas formas: CVB detetado incidentalmente, em exames de imagem de doentes assintomáticos, ou no decurso da investigação de doentes sintomáticos. A maior parte dos carcinomas diagnosticados, neste último contexto, encontra-se numa fase avançada da doença.³³

Incidental intraoperatório

É a forma mais frequente de apresentação.⁷ Corresponde ao CVB detetado, incidentalmente, durante uma colecistectomia eletiva, por suposta doença benigna da VB. Deste modo, os carcinomas diagnosticados, encontram-se, frequentemente, em estadios iniciais.^{9, 32, 38}

Nestes casos, deve ser realizado um estadiamento intraoperatório, com recurso a secções

congeladas e colheita de gânglios linfáticos suspeitos, se dúvidas relativamente ao diagnóstico, podendo ser realizada uma ressecção definitiva, durante a mesma cirurgia.³⁹

Incidental pós-operatório

Corresponde ao CVB diagnosticado, incidentalmente, no exame histológico da VB ressecada. Deve ser realizada uma revisão cuidadosa, por parte de um anatomopatologista experiente em patologia hépato-biliar, de modo que seja feito um correto estadiamento.

Estadiamento

A ecografia é a técnica universalmente utilizada na avaliação pré-operatória. Esta permite identificar lesões, espessamento e irregularidades da vesícula biliar.^{31, 40} Características da lesão como a hipo ou isoecogenicidade, formato irregular, um espessamento da parede vesicular com valor superior a 3 milímetros (valor normal), geralmente irregular e assimétrico, sugerem uma etiologia maligna.

Em comparação à ecografia, a tomografia computadorizada (TC) tem a vantagem de permitir identificar a existência de disseminação linfática, metástases à distância, assim como invasão vascular. Já o recurso à ressonância magnética (RM) torna-se mais relevante quando se pretende avaliar as vias biliares, o parênquima hepático, a existência de invasão do ligamento hépato-duodenal, a invasão vascular e o envolvimento de gânglios linfáticos.^{4, 7, 21} Relativamente à tomografia por emissão de positrões (PET-TC), estudos revelam uma alta sensibilidade, na deteção de tumores primários, com valor de 93%.²⁷ Contudo, na deteção de metástases ocultas, apresenta uma sensibilidade razoável, com valor de 56%.²⁷ Algumas diretrizes, como as da *National Comprehensive Cancer Network*® (NCCN®), recomendam a sua utilização, quando os resultados obtidos, com os exames de primeira linha são ambíguos.³⁹

Assim, perante um achado encontrado, quer na análise anatomopatológica, quer numa ecografia de rotina, é necessária a realização de exames de imagem, como TC, com contraste, e RM toraco-abdomino-pélvicas. Para determinados casos, como já foi referido previamente, a PET-TC poderá ser necessária para completar o estadiamento.²⁷

A colangiografia retrógrada endoscópica e a colangiografia trans-hepática percutânea são outras duas técnicas colangiográficas igualmente úteis, no diagnóstico de CVB, permitindo o reconhecimento de disseminação para a via biliar, assim como a identificação do local de obstrução, no caso do paciente se apresentar com icterícia.⁷

A laparoscopia permite a deteção de metástases peritoneais e hepáticas, não identificadas nos exames de imagem. Assim, reconhece a doença irresssecável, evitando a realização de

laparotomias desnecessárias, em pacientes considerados ressecáveis imagiologicamente. É ainda aconselhada a colheita e a análise intraoperatória de pelo menos 6 gânglios linfáticos, para um estadiamento adequado, de acordo com as novas diretrizes do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).^{7, 30, 41}

Uma biópsia pré-operatória, com agulha fina, deverá ser realizada, se os resultados dos exames imagiológicos evidenciarem a presença de um tumor irresssecável, com atingimento do ligamento hépato-duodenal, invasão de estruturas vasculares e/ou metástases à distância, pois permite confirmar o diagnóstico e delinear a abordagem terapêutica, que será de índole paliativo. Por outro lado, o mesmo não se pode afirmar se de um tumor ressecável se tratar, pois, neste caso, a biópsia pré-operatória não é recomendada, para evitar disseminação da doença.^{4, 7}

Deve, também, realizar-se uma avaliação à função hepática e o doseamento de antígeno carcinoembrionário (CEA) e de antígeno do carboidrato 19-9 (CA 19-9) deverá ser equacionado, uma vez que valores de CEA maiores que 4 ng/mL ou de CA 19-9 superiores a 20 U/mL, poderão ser indicadores de presença de CVB, apesar de não constituírem o meio ideal para perfazerem ou confirmarem o diagnóstico.^{7, 39}

Em 2017, foi publicada a 8ª edição do manual de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Neste, o sistema de estadiamento do CVB surge, significativamente, diferente, em comparação com as edições anteriores, especificamente, para o estadio T2, o qual é definido como um tumor que invade o tecido conjuntivo peri-muscular, sem envolvimento da serosa, ou sem extensão ao fígado. Este é dividido em dois grupos, sendo que os tumores localizados no lado peritoneal da vesícula biliar são classificados como T2a e os tumores localizados na face hepática são classificados como T2b.^{42, 43} Adicionalmente, a categoria de disseminação para gânglios linfáticos (N) foi convertida num sistema baseado em números, outrora baseado na localização anatômica, sendo também alterada a definição de gânglio linfático regional. Assim, gânglios metastizados ao longo do canal cístico, da via biliar principal, da artéria hepática e/ou da veia porta são classificados em estadios N1 e N2, dependendo do número de gânglios regionais envolvidos: 1-3 gânglios e 4 ou mais gânglios, respetivamente. Gânglios metastizados peri-aórticos, peri-cavais, ao longo da artéria mesentérica superior e/ou em redor do tronco celíaco, antes considerados como N2, são agora classificados como metástases à distância (M1).^{43, 44}

Este estadiamento é baseado na classificação TNM, onde o T corresponde ao tamanho e à profundidade do tumor, o N à sua disseminação para gânglios linfáticos e o M à presença, ou ausência, de metastização à distância. Assim, para o CVB, podemos considerar que Tx corresponde a um tumor não acessível e, conseqüentemente, um tumor que não pode ser avaliado; T0 corresponde à inexistência de evidência da presença de um tumor; Tis equivale à designação de carcinoma *in situ*; T1a corresponde a um tumor que invade a lâmina própria e T1b a um tumor que

invade a camada muscular; no T2a, o tumor invade o tecido conjuntivo peri-muscular, no lado peritoneal, sem envolvimento da serosa, e, no T2b, o tumor invade o tecido conjuntivo peri-muscular, na face hepática, sem extensão para o fígado; o T3 corresponde a um tumor que perfura a serosa e/ou se estende diretamente para o fígado e/ou outro órgão ou estrutura adjacentes, como duodeno, estômago, vias biliares extra-hepáticas, pâncreas, cólon ou omentos (a extensão direta para o fígado e a invasão direta de um órgão adjacente não são consideradas doença metastática); no T4, o tumor invade a veia porta ou a artéria hepática, ou invade, pelo menos, dois órgãos ou estruturas extra-hepáticas. Nx corresponde a um gânglio linfático não acessível; N0 corresponde à ausência de gânglios linfáticos regionais metastizados; no N1, 1-3 gânglios encontram-se metastizados ao longo do canal cístico, da via biliar principal, da artéria hepática e/ou da veia porta; N2 corresponde a 4 ou mais gânglios metastizados ao longo do canal cístico, da via biliar principal, da artéria hepática e/ou da veia porta. E, relativamente ao M, podemos considerar que um M0 corresponde à inexistência de metástases à distância, ao contrário de M1 que indica presença das mesmas (Tabela I).³⁹

De acordo com a classificação TNM obtida, são estabelecidos grupos de prognóstico, em que o estadio 0 corresponde a TisN0M0, o estadio I corresponde a T1N0M0, o estadio IIA a T2aN0M0, o estadio IIB a T2bN0M0, o estadio IIIA corresponde a T3N0M0, o estadio IIIB a T1 a 3, N1, M0, o estadio IVA a um T4, N0 a N1, M0 e o estadio IVB corresponde a um qualquer T, N2, M0, ou a qualquer T e N, M1 (Tabela II).³⁰

Tratamento

Fundamentos

O CVB é uma doença maligna agressiva, com sobrevida a 5 anos que varia entre 4 e 60%, dependendo da fase da doença e da ressecabilidade.^{10, 29, 45, 46} A resseção cirúrgica, com margens R0 (margens microscópicas negativas), é o único tratamento potencialmente curativo, para o CVB, para estadios I a III e, seletivamente, para estadio IVA, sendo que, na maioria destes pacientes, é considerada uma doença irresssecável, à data do diagnóstico, devido à sua deteção tardia.^{2, 5-7, 10, 34,}

47

A quimioterapia neoadjuvante é administrada com o intuito de inibir a célere progressão da doença e selecionar os casos que respondam e sejam candidatos a terapêutica cirúrgica, descartando cirurgias fúteis.³⁹ Por sua vez, a quimioterapia adjuvante e a quimiorradioterapia têm sido associadas a um aumento da sobrevida em pacientes com cancro da árvore biliar, nos quais se encontra incluído o CVB, com doença ganglionar positiva.⁴⁸

O recurso à imunoterapia, com pembrolizumab, poderá vir a ser benéfico, num subgrupo de pacientes específico - com elevadas frequências de IMS - contudo ainda é um assunto controverso, principalmente devido à escassez de ensaios clínicos que apoiem este facto.³⁹

Doença Ressecável

Na presença de um carcinoma ressecável, em que não haja contraindicações à realização de cirurgia, a mesma, com o intuito curativo, é recomendada. Mesmo em carcinomas com disseminação loco-regional, a ressecção curativa poderá ser considerada, em casos selecionados, se for realizada por um cirurgião experiente.

Cirurgia

A abordagem cirúrgica, do CVB ressecável, é por colecistectomia simples ou radical. A colecistectomia simples consiste, unicamente, na excisão da VB, ao passo que a colecistectomia radical inclui a ressecção em bloco dos segmentos hepáticos 4b e 5, assim como linfadenectomia do hilo hepático, de modo a se obterem margens negativas.^{27, 39, 49} A linfadenectomia inclui a remoção de gânglios do espaço peri-portal, ligamento gastro-hepático e regiões retroduodenais.^{39, 43, 50}

Ressecções hepáticas e biliares estendidas, como remoção das vias biliares extra e intra-hepáticas, poderão ser necessárias à aquisição de margens negativas ou quando grandes estruturas biliares, ou vasculares, estão envolvidas.^{27, 39} A título de exemplo, a ressecção do colédoco e do canal hepático comum é necessária quando há invasão da margem do canal cístico ou da restante árvore biliar. A associação entre hepatectomia e duodeno-pancreatectomia cefálica (ressecção em bloco do fígado, vesícula biliar, vias biliares extra-hepáticas, arcada duodenal e cabeça do pâncreas) é a técnica cirúrgica que possibilita o alcance de uma ressecção R0, em pacientes selecionados, com CVB avançado, em unidades hépato-biliares experientes.⁵¹ Contudo, apresenta uma alta morbimortalidade pós-operatória.

Assim, na ausência de contraindicações, poder-se-á concluir que a colecistectomia simples ou radical se encontra recomendada para estadios I-III e para alguns casos selecionados de IVA: para um tumor T1a, está recomendada a realização de uma colecistectomia simples; para um tumor T1b, a realização de uma colecistectomia simples ainda é algo controverso, pelo que se acredita que uma ressecção radical poderá surtir melhores resultados; para tumores T2, T3 e casos selecionados de tumores T4a, está indicada a realização de uma ressecção radical.^{1, 5, 8, 9, 11, 26, 50, 52, 53}

São contraindicações, à realização de colecistectomia simples ou radical, a presença de doença M1 (doença disseminada para órgãos à distância e/ou gânglios metastizados peri-aórticos,

peri-cavais, ao longo da artéria mesentérica superior e/ou em redor do tronco celíaco), envolvimento significativo do ligamento hépato-duodenal e invasão da vasculatura principal.^{2, 34}

As principais complicações são insuficiência hepática (a mais grave), fístulas biliares, hemorragia, abscesso intra-abdominal e complicações respiratórias, sendo que com a ressecção hepática estendida e excisão das vias biliares, aumenta a morbidade peri e pós-operatória.^{34, 51}

Embora a laparoscopia seja, amplamente, utilizada no campo cirúrgico, sendo até mesmo considerada a primeira linha para o tratamento de várias patologias, a colecistectomia radical laparoscópica foi sempre uma técnica, relativamente, contraindicada. Linfadenectomias inadequadas, ressecções hepáticas complicadas, comportamentos específicos das células do CVB e o efeito dos aerossóis, consequente ao pneumoperitонеu induzido, eram temas mal compreendidos e explorados.

Inicialmente, a cirurgia laparoscópica era utilizada com o intuito de estadiar o CVB, averiguando a presença de metástases, e, eventualmente, realizar tratamentos paliativos. Com o avanço desta técnica, várias são as cirurgias que têm sido realizadas atualmente por esta via, nomeadamente, a ressecção hepática laparoscópica. Recentemente, autores como Kim *et al*, têm defendido a viabilidade da técnica laparoscópica, no CVB, sendo que a colecistectomia laparoscópica isolada tem sido uma abordagem amplamente aceite para o diagnóstico precoce de CVB.⁵⁴ Em comparação com a colecistectomia clássica (via aberta), permite um menor tempo operatório, com menor quantidade de perdas sanguíneas intraoperatórias, assim como menor tempo de hospitalização.^{16, 49} Estudos mostram que o recurso à cirurgia laparoscópica não aumenta a taxa de metastização, como pode minimizar o risco de recorrência local. Contudo, é fulcral uma manipulação cuidadosa, de forma a evitar a perfuração da VB, recolhendo-se as amostras em sacos de extração, de forma a prevenir-se a contaminação e consequente recorrência local, ou mesmo nas incisões das portas de laparoscopia.^{16, 49}

Com efeito, a cirurgia laparoscópica é uma técnica segura e eficaz no tratamento do CVB, principalmente em estadios I e II.⁵³ Em estadios mais avançados, mais estudos deverão ser realizados, no sentido de averiguar e avaliar a segurança e a viabilidade da utilização desta técnica, nos mesmos.^{49, 55}

Terapêutica Adjuvante

As recomendações, relativamente à terapêutica adjuvante, diferem entre as diferentes organizações, sendo baseadas em estudos com evidências limitadas. Tanto a *National Comprehensive Cancer Network®*, como a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), recomendam a utilização de terapêutica adjuvante em todos os pacientes, após ressecção de CVB, contudo ainda não foi estabelecido um consenso, acerca dos agentes e regimes ideais.^{39, 56}

As diretrizes da NCCN® sugerem, para pacientes com tumores localizados, ressecados (R0) da VB, a terapêutica sistêmica ou ensaio clínico. Também poderá ser realizada quimiorradioterapia, com quimioterapia à base de gemcitabina ou fluoro-pirimidina (5-fluorouracil ou capecitabina), seguida de radioterapia, ou vice-versa, em pacientes com doença ganglionar ou margens positivas, mas as duas primeiras opções permanecem as preferidas.^{11, 26, 39, 48, 57}

Por sua vez, a ASCO recomenda a utilização de quimioterapia adjuvante, à base de capecitabina, durante 6 meses, em pacientes com CVB ressecado, e adiciona a quimiorradioterapia, no caso de as margens cirúrgicas serem microscopicamente positivas (R1), após a resseção.^{1, 8, 56, 58} Da mesma forma, os achados do ensaio BILCAP corroboram a terapêutica adjuvante sugerida pela ASCO, estabelecendo a quimioterapia adjuvante, à base de capecitabina, com duração de 6 meses, como a terapêutica padrão, no CVB ressecado.^{56, 58}

A Sociedade Europeia de Oncologia Médica (*European Society for Medical Oncology – ESMO*) declara que a utilização de radioterapia, quimiorradioterapia ou quimioterapia poderão ser opções terapêuticas em pacientes que foram submetidos a resseção do CVB, apesar da evidência limitada disponível e tendo em consideração os potenciais riscos e benefício do recurso às mesmas.³³

Com efeito, a quimioterapia adjuvante, geralmente à base de gemcitabina ou fluoro-pirimidina, seguida ou não de radioterapia, é, frequentemente, recomendada em tumores superiores a T2 (inclusive) e na presença de gânglios linfáticos positivos, podendo ser, de igual modo, considerada em todos os pacientes que tenham sido submetidos a resseção de um CVB. No que concerne à radioterapia, os benefícios da sua utilização são ainda incertos, sendo os dados diminutos, consequentes à raridade deste carcinoma.^{5, 39, 56, 58, 59}

Terapêutica Neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante na doença previamente conhecida não é recomendada, por rotina, no entanto, o recurso à mesma deverá ser considerado, na presença de icterícia. Neste caso, a quimioterapia deverá ser realizada à base de fluoro-pirimidina e gemcitabina, após a paliação da icterícia.

Esta terapêutica poderá ser, igualmente, considerada no caso de doença loco-regional avançada (grande lesão, que se estende para o fígado, ou doença ganglionar, como gânglio do canal cístico positivo), em casos de diagnóstico intraoperatório ou pós-operatório, devendo esta ser realizada antes da segunda cirurgia.³⁹ Geralmente, os regimes incluem 2 fármacos dos seguintes: gemcitabina, capecitabina, fármacos à base de platina e combinações de 5-fluorouracil.

Todavia, alguns autores mencionam não existirem estudos suficientes que apoiem a utilização rotineira desta terapêutica, em doença avançada, sendo que na possibilidade de a mesma vir a ser fundamentada, apenas nos pacientes com resseção R0 subsequente seria benéfica.⁶⁰

Tumores Incidentais

Diagnóstico intraoperatório

É, de facto, o modo de apresentação mais comum. Neste contexto, poder-se-á optar por realizar uma resseção imediata ou diferir para um segundo tempo, quando o diagnóstico é incerto ou quando o cirurgião não possui a experiência necessária para proceder à resseção deste tipo de tumores. Deste modo, quando o diagnóstico não é claro, numa primeira instância, é recomendada a realização de um estadiamento intraoperatório, com recurso a secções congeladas de VB, assim como de gânglios linfáticos suspeitos. Posteriormente, devem ser realizados exames de imagem, torácicos, abdominais e pélvicos, com recurso à TC ou RM.

É de realçar que a resseção diferida se encontra também recomendada, quando a extensão e a ressecabilidade da doença não é definida intraoperatoriamente, na primeira cirurgia, e que a mesma minimiza o risco de resseção inadequada, numa primeira instância, de disseminação peritoneal e nas portas de laparoscopia.^{39, 53} Se a primeira cirurgia tiver sido por via laparoscópica, na segunda cirurgia deverão ser removidas as portas de laparoscopia.

O ideal é a obtenção de margens (R0) e de gânglios linfáticos negativos, após a resseção.^{9, 61, 62} Neste caso, há quem considere a possibilidade da realização de quimioterapia, à base de fluoro-pirimidina e gemcitabina, contudo, é lícita e apropriada a preferência pela vigilância.

Por sua vez, no caso de margens microscópicas positivas (R1), doença residual macroscópica (R2) ou gânglios linfáticos positivos, a quimioterapia assume um papel preponderante, constituindo a opção mais adequada, sendo recomendado um esquema à base de fluoro-pirimidina ou gemcitabina.

Diagnóstico pós-operatório

Corresponde ao CVB diagnosticado, incidentalmente, na revisão do exame anatomopatológico da VB ressecada. Os princípios de tratamento são semelhantes aos do carcinoma incidental detetado intraoperatoriamente. Para um estadiamento adequado, com avaliação detalhada das margens, com especial atenção à margem do canal cístico, a revisão deverá ser realizada cuidadosamente, por um patologista experiente na área hépato-biliar, em prol da verificação do tipo de margens obtidas na cirurgia. Perante um tumor T1a, não se encontra recomendada nenhuma avaliação adicional.¹ No caso de o gânglio do canal cístico ser positivo, ou

em estadios superiores a T1b (inclusive), recomenda-se a realização de uma TC ou RM abdominal e pélvica, assim como de uma TC torácica. Poderá ser também utilizada uma laparoscopia de estadiamento.⁶³

Nos casos em que, face ao estadiamento, se perspetive uma nova intervenção cirúrgica, a quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada, à base de 2 fármacos, entre eles a gemcitabina, capecitabina, fármacos à base de platina e combinações de 5-fluorouracil.^{39, 58, 64, 65}

Nos casos em que, após o estadiamento completo, se conclui por doença irressecável e/ou metástases à distância, identificadas nos métodos de imagem ou em laparoscopia de estadiamento, recomenda-se a realização de testes de IMS, com o intuito de averiguar se o pembrolizumab poderá ser equacionado como uma arma terapêutica. Claro está que a escolha do tratamento dependerá da extensão e da localização da doença, assim como das capacidades institucionais, pelo que constituem opções terapêuticas a quimioterapia, a radioterapia, a quimiorradioterapia e o pembrolizumab (no caso de elevada frequência de IMS).^{39, 66-70}

Doença irressecável ou disseminada

A doença irressecável ou disseminada é acompanhada, frequentemente, por ascite maligna, envolvimento significativo do ligamento hépato-duodenal e da vasculatura principal.³⁹ Do mesmo modo, o envolvimento duodenal, com visível infiltração da mucosa intestinal, na endoscopia digestiva alta, a obstrução ao trânsito gástrico, assim como o espessamento mural, na TC, apresentam uma associação clara com a irressecabilidade.²⁷

Nestes pacientes, que se apresentam com tumores não passíveis de ressecção curativa e com doença metastática, o tratamento paliativo é o melhor que se pode oferecer. As opções terapêuticas passam por quimioterapia, à base da combinação de gemcitabina-cisplatina (esquema preferido para doença irressecável ou metastática),^{58, 64, 65} ou outros regimes, à base de gemcitabina ou fluoro-pirimidina; drenagem biliar, por via endoscópica ou percutânea, para paliação da icterícia obstrutiva;¹¹ imunoterapia com pembrolizumab, em casos selecionados de tumores com alta frequência de IMS; cuidados de suporte; entrecnibe ou larotrectinibe, em tumores positivos para a fusão do gene NTRK.⁶⁶⁻⁷⁰

Todos estes tumores (irressecáveis), independentemente da sua localização, podem ser, igualmente, passíveis de radioterapia, sendo aceitável a utilização de radioterapia fracionada convencional, com quimioterapia, à base de 5-fluorouracil, concomitante.³⁹

Recorrência

Não há consenso, entre as diversas organizações, relativamente à periodicidade de realização de exames de imagem, ao longo do *follow-up* do CVB, contudo, as *guidelines* da NCCN recomendam a realização de exames de imagem – TC com contraste ou RM toraco-abdomino-pélvicos com contraste – após a ressecção tumoral, a cada 6 meses, durante 2 anos e, anualmente, nos restantes 3 anos, perfazendo um total de 5 anos, de seguimento.

O doseamento de CEA e de CA 19-9, além de testes à função hepática, deverá ser, também, equacionado, uma vez que, após a terapêutica sistémica ou ressecção cirúrgica, elevações posteriores, dos mesmos, poderão indiciar a presença de uma recorrência.^{11, 39, 58}

O CVB é caracterizado por um padrão de recorrência precoce (em 11 meses) e, frequentemente, à distância, facto este possivelmente explicado pela elevada frequência de micro metástases à distância, aquando do diagnóstico.^{32, 71, 72}

A ressecção cirúrgica completa continua a ser o único tratamento potencialmente curativo, no entanto o diagnóstico em estadio avançado, com invasão linfática, doença T3 e N1 está significativamente associado a recorrência loco-regional.⁷³

A quimiorradioterapia adjuvante permite um aumento significativo a nível de sobrevida, em pacientes com CVB, com estas características – invasão linfática, doença T3 e N1 e margens cirúrgicas positivas.⁷³ Portanto, é essencial a identificação dos pacientes que poderão obter benefício, no que concerne à sobrevida, com esta terapêutica adjuvante – os que se manifestam com as particularidades supracitadas.

Com efeito, perante recorrências, locais ou à distância, precoces, a abordagem terapêutica deverá ser semelhante à da doença disseminada.¹¹

Perspetivas Futuras

A apoptose é um mecanismo fisiológico de morte celular programada, desempenhando um papel importante na manutenção da homeostasia celular, no correto desenvolvimento tecidual e na supressão tumoral.⁷⁴

A sua via extrínseca é mediada pela ligação de ligandos específicos, a maioria dos quais pertencentes à família de citocinas TNF (*Tumour Necrosis Factor*), incluindo o TNF *alpha* (TNF α), o FAS ligando (FASL) e o TRAIL (*TNF-related apoptosis ligand*), aos seus respetivos recetores membranares TNFR-1 (*TNF receptor 1*), FAS e DR4/DR5 (*Death Receptor 4/5*), induzindo a apoptose. O TRAIL também se liga a outros recetores membranares, como o DcR1 e o DcR2, que compartilham uma homologia próxima aos domínios extracelulares DR4 e DR5. No entanto, os primeiros são incapazes de induzir morte celular programada, pois o domínio de morte intracitoplasmática não é

funcional. Atuam, assim, como recetores «chamariz», interferindo na ligação de recetores pró-apoptóticos, protegendo as células da apoptose induzida por TRAIL.

Foi relatada, através de estudos, uma associação entre uma desregulação nos recetores do TRAIL e o desenvolvimento de vários cancros. No sentido de se definir o papel destes recetores no CVB, foi traçado um perfil da sua expressão, explorado o seu significado clínico e analisada a expressão de mRNA dos recetores TRAIL no CVB. Assim, foi possível constatar uma expressão frequente de recetores TRAIL, em amostras de CVB, e mostrar uma correlação negativa significativa entre os recetores DR4 e DR5 e o estadio do tumor. O transcrito DcR1 mostrou correlação positiva com o estadio do tumor, o estadio N, o estadio M e o grau tumoral, tendo sido evidenciada, através de testes ELISA, uma expressão significativa de DcR1 em pacientes com CVB. De facto, pacientes com expressão de DcR1 citoplasmático, em mais de 70% das células tumorais, apresentavam metástases e sobrevida global mais curta do que pacientes com menos de 70% de células tumorais positivas para DcR1, sugerindo que este seja um marcador prognóstico independente, para a sobrevida global, em pacientes com CVB.

O mesmo estudo permitiu concluir que uma terapêutica direccionada ao TRAIL seria, provavelmente, eficaz em pacientes que expressem níveis mais elevados de recetores de morte programada, culminando na apoptose de células cancerígenas da VB.

Este estudo demonstra que a alta expressão de DR4 e DR5 surge como um evento inicial no CVB, onde a terapia direccionada ao TRAIL é, provavelmente, eficaz em pacientes que expressam níveis mais elevados de recetores de morte, levando à apoptose das células cancerosas da vesícula biliar. Adicionalmente, níveis elevados de DcR1 citoplasmático surgem como marcador de prognóstico. No entanto, uma validação adicional, com uma coorte de pacientes maior é necessária, no sentido de aumentar a precisão desses marcadores apoptóticos, na identificação de CVB, em estágio inicial, assim como para confirmar a sua elegibilidade, enquanto bons marcadores preditivos em terapêuticas direccionadas.⁷⁴

Prognóstico

Como o CVB é um cancro agressivo e, frequentemente, diagnosticado em estadios avançados, o seu prognóstico é mau, à exceção do estadio T1a, com sobrevida global, em 5 anos, inferior a 5%.^{8, 11, 14, 47} A maioria apresenta metastização à distância e, mesmo após a realização de cirurgia radical, este é considerado fatal.^{11, 27}

O CVB incidental, apesar de discreto, é o que apresenta o melhor prognóstico, uma vez que costuma ser detetado numa fase mais precoce, ou seja, sem sinais ou sintomas que sugiram gravidade clínica.^{7, 9}

O estadiamento, à altura do diagnóstico, é o fator prognóstico mais importante.² Relativamente a tumores T1a possuem uma sobrevida de 100%, após a realização de uma colecistectomia simples.^{9, 43, 75} Quanto aos tumores T1b, é ainda controverso, mas pensa-se que a ressecção radical apresenta melhores resultados, em comparação com a colecistectomia simples.¹ Já a sobrevida para estadios T2 irá depender da existência, ou não, de gânglios linfáticos positivos, da realização de uma segunda intervenção (esta última radical), da obtenção de uma margem R0 (um dos fatores de prognóstico mais importante), ou mesmo da profundidade de invasão da serosa (pior sobrevida se profundidade superior a 2 milímetros).⁶⁰ Se ausência de gânglios linfáticos positivos e realização de segunda cirurgia, tendo sido esta radical, a percentagem de sobrevivência rondará valores entre os 60 e os 80%, contrastando com valores compreendidos entre 10 e 22%, caso não se realize a segunda intervenção cirúrgica. Tumores em estadio T3 e T4 apresentam os piores valores, com valores de 15%, para T3, e absolutamente atroz, para T4.⁷ Em tumores avançados, mas ainda ressecáveis, a hepatectomia principal e a ressecção da via biliar diminuem a recorrência, mas aumentam a morbidade operatória (53%), estando associadas à sobrevida.³⁹ Do mesmo modo, a presença de doença residual tem um grande efeito na sobrevida global.⁸

Estão, também, associados a uma menor sobrevida, a longo prazo, e a um pior prognóstico, fatores como a presença de icterícia (associa-se a uma maior probabilidade de doença em estadio avançado, com diminuição da sobrevida livre de doença); o tipo de célula histológica (os adenocarcinomas associam-se a melhores resultados, em detrimento dos carcinomas de células escamosas e adenoescamosas); o grau histológico (a sobrevida específica de doença é melhor em bem ou moderadamente diferenciados, em comparação com os mal diferenciados); a invasão linfática e vascular (a invasão linfática está associada a uma sobrevida aos 5 anos de 4% e a invasão vascular a 0%).⁶

Com efeito, a colecistectomia radical, com terapêutica adjuvante subsequente, em pacientes apropriadamente selecionados oferece a melhor sobrevida, a longo prazo.⁹

Conclusão

O CVB é uma neoplasia de difícil diagnóstico, altamente agressivo e letal. Apresenta um prognóstico sombrio, principalmente em estadios mais avançados. É precisamente nestes estadios que, frequentemente, é diagnosticado, devido à sintomatologia inespecífica a que se associa, devendo, nestes casos, ser considerado tratamento paliativo.⁸

À semelhança de outros tipos de cancro, o diagnóstico e o estadiamento precoces são essenciais, na medida em que é, principalmente este último, a chave na decisão da abordagem terapêutica a tomar.²

A decisão de uma resseção adicional, no CVB incidental, encontra-se dependente deste estadiamento, assim como da análise histopatológica detalhada. Para estadios T1a, nenhuma avaliação adicional está recomendada. Qualquer estadio acima deste, ou seja, a partir de T1b, inclusive, requer uma reintervenção cirúrgica, com resseção dos segmentos hepáticos 4b e 5, assim como uma linfadenectomia do hilo hepático e eventual exérese das vias biliares extra-hepáticas.⁵⁵ Se a primeira cirurgia tiver sido por via laparoscópica, deverão ser removidas as portas de laparoscopia.

Para o CVB diagnosticado, durante exames de imagem, ou após investigação de manifestações clínicas, a avaliação da potencial ressecabilidade do tumor é crucial.

A resseção cirúrgica, com margens R0, é a única terapêutica potencialmente curativa para o CVB. É crucial a realização de uma linfadenectomia, uma vez que a mesma está associada a uma melhor sobrevida a longo prazo.¹ A quimioterapia neoadjuvante é administrada para inibir a progressão da doença que possa resultar numa cirurgia fútil. Relativamente à terapêutica adjuvante, as recomendações diferem entre as diferentes organizações, sendo baseadas em estudos com evidências limitadas. Com efeito, a quimioterapia adjuvante, geralmente à base de gemcitabina ou fluoro-pirimidina, seguida ou não de radioterapia, é, frequentemente, recomendada em estadios iguais ou superiores a T2 e na presença de gânglios linfáticos positivos, podendo ser, de igual modo, considerada em todos os pacientes que tenham sido submetidos a resseção de um CVB. No que diz respeito aos benefícios da utilização da radioterapia, estes são ainda incertos, sendo os dados diminutos, consequentes à raridade deste carcinoma.

Na doença irresssecável ou disseminada, o tratamento paliativo é o melhor que se pode oferecer.^{58, 64, 65}

O progresso adicional na sobrevida a longo prazo para o CVB dependerá, em última análise, dos avanços nas estratégias adjuvantes e neoadjuvantes, assim como, eventualmente, na imunoterapia.³

Fim - o que resta é sempre o princípio feliz de alguma coisa.

Agustina Bessa-Luís

Apêndice I - Tabelas

Tabela I – Estadiamento TNM do carcinoma da vesícula biliar^{30, 39, 43} (adaptado).

Tumor Primário (T)		
Tx		Tumor não acessível e que, conseqüentemente, não pode ser avaliado
T0		Inexistência de evidência da presença de um tumor
Tis		Carcinoma <i>in situ</i>
T1	T1a	Tumor que invade a lâmina própria
	T1b	Tumor que invade a camada muscular
T2	T2a	Tumor que invade o tecido conjuntivo peri-muscular, na face peritoneal, sem envolvimento da serosa
	T2b	Tumor que invade o tecido conjuntivo peri-muscular, na face hepática, sem extensão para o fígado
T3		Tumor que perfura a serosa e/ou se estende diretamente para o fígado e/ou outro órgão ou estrutura adjacentes, como duodeno, estômago, vias biliares extra-hepáticas, pâncreas, cólon ou omentos
T4		Tumor que invade a veia porta ou a artéria hepática, ou invade, pelo menos, dois órgãos ou estruturas extra-hepáticas
Gânglios Linfáticos Regionais (N)		
Nx		Gânglio linfático não acessível
N0		Ausência de gânglios linfáticos regionais metastizados
N1		1 a 3 gânglios metastizados ao longo do canal cístico, da via biliar principal, da artéria hepática e/ou da veia porta
N2		Presença de 4 ou mais gânglios metastizados ao longo do canal cístico, da via biliar principal, da artéria hepática e/ou da veia porta
Metástases à distância (M)		
M0		Inexistência de metástases à distância
M1		Presença de metástases à distância

Tabela II – Estádios do carcinoma da vesícula biliar³⁰ (adaptado).

Grupo de Estadiamento				
Estadio 0		Tis	N0	M0
Estadio I		T1	N0	M0
Estadio II	IIA	T2a	N0	M0
	IIB	T2b	N0	M0
Estadio III	IIIA	T3	N0	M0
	IIIB	T1-T3	N1	M0
Estadio IV	IVA	T4	N0-1	M0
	IVB	Qualquer T	N2	M0
		Qualquer T	Qualquer N	M1

Apêndice II – Figuras

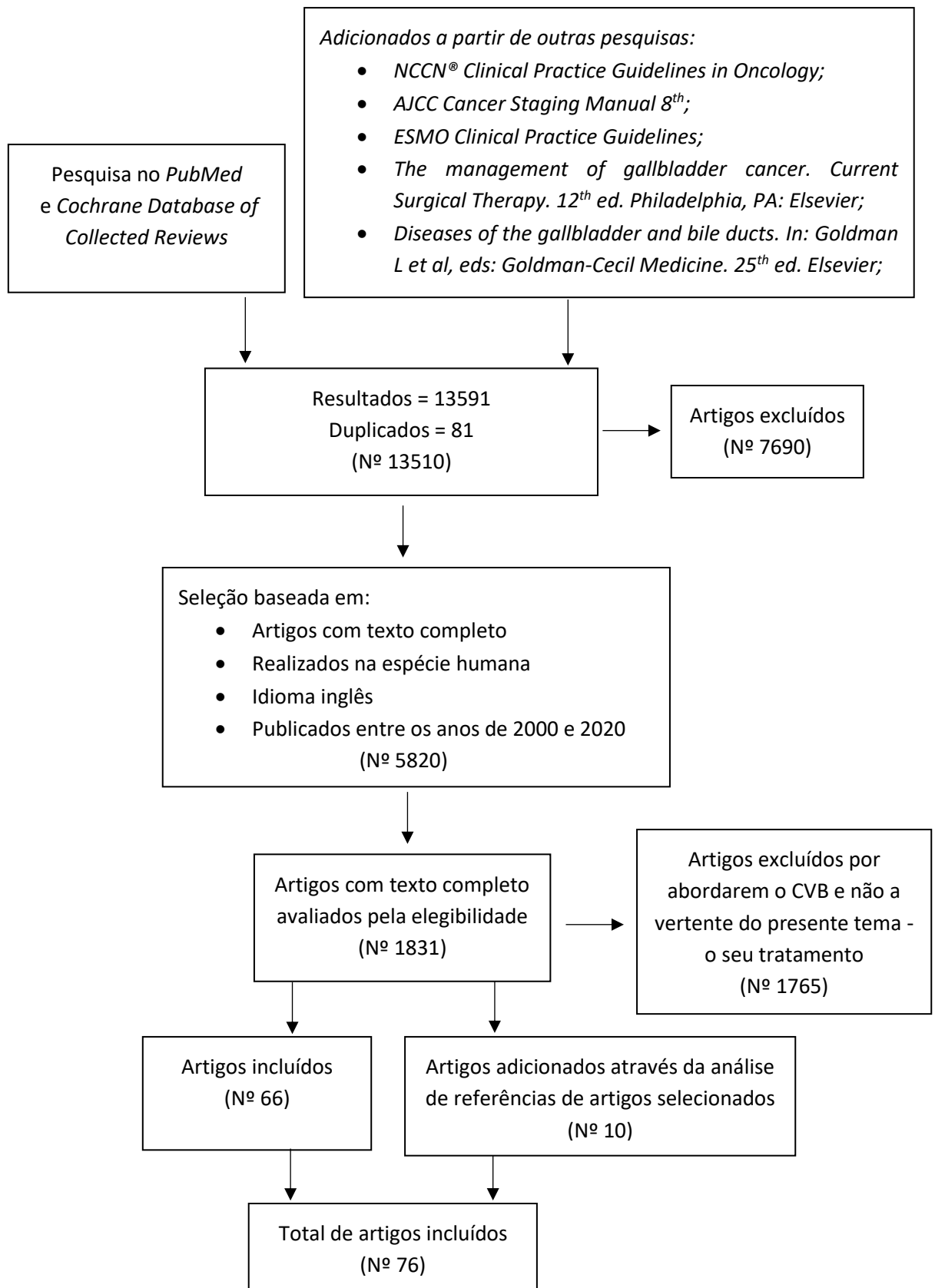


Figura 1 – Fluxograma dos artigos pesquisados, com respectivos critérios de inclusão e exclusão.

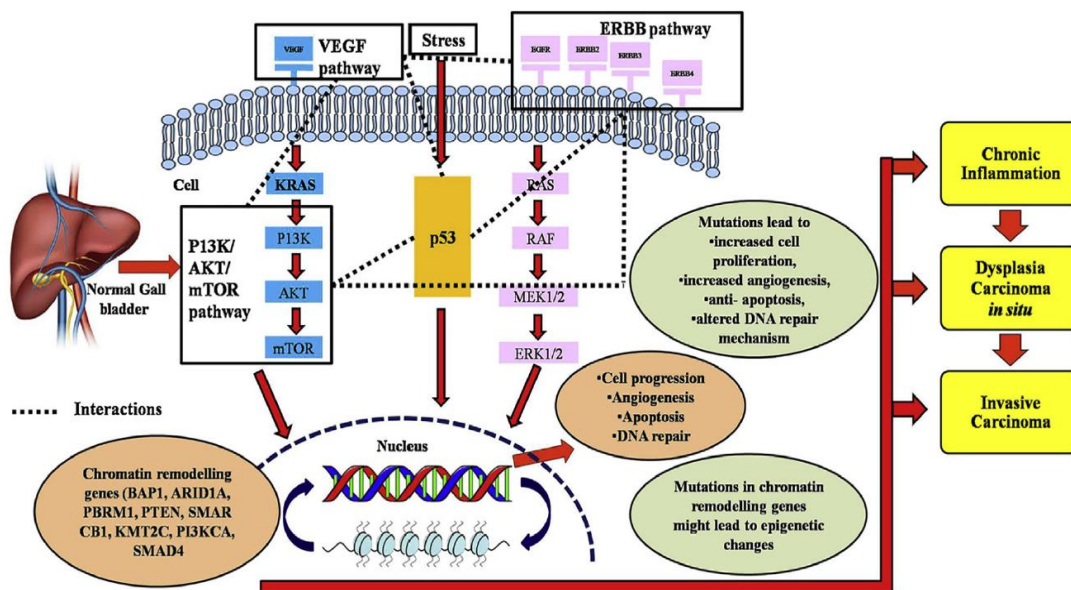


Figura 2 – Sequência displasia - carcinoma¹⁰ (retirada).

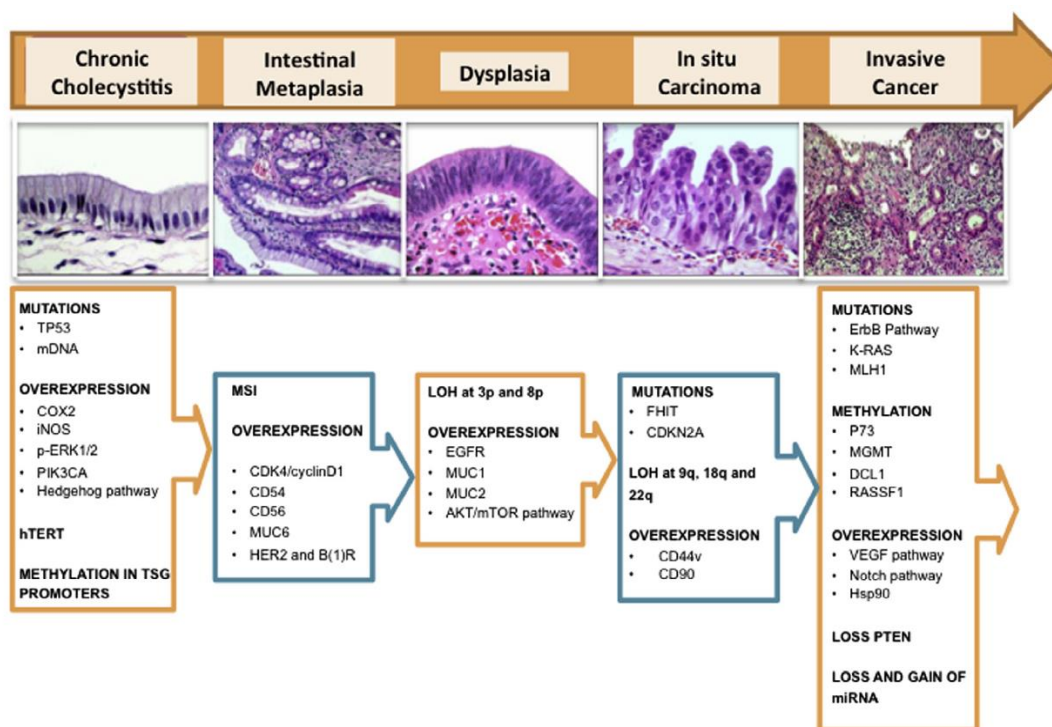


Figura 3 - Sequência de alterações morfológicas e moleculares na patogénese do carcinoma da vesícula biliar ⁷⁶ (retirada).

Referências

1. Köhn N, Maubach J, Warschkow R, et al. High rate of positive lymph nodes in T1a gallbladder cancer does not translate to decreased survival: a population-based, propensity score adjusted analysis. *HPB (Oxford)*. 2018;20(11):1073-81. Epub 2018/06/13. doi: 10.1016/j.hpb.2018.05.007. PubMed PMID: 29891423.
2. de Savornin Lohman EAJ, de Bitter TJJ, van Laarhoven C, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI for the detection of lymph node metastases in gallbladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2019;110:156-62. Epub 2019/01/03. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.11.034. PubMed PMID: 30599854.
3. Kingham TP, Aveson VG, Wei AC, et al. Surgical management of biliary malignancy. *Current Problems in Surgery*. 2021;58(2):100854. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2020.100854>.
4. Sulieman I, Elmoghazy W, El Ansari W, Elaffandi A, Khalaf H. Gallbladder cancer: 7-Year experience from Qatar. *Annals of Medicine and Surgery*. 2019;44:33-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.06.001>.
5. Beal EW, Mehta R, Tsilimigras DI, et al. Travel to a high volume hospital to undergo resection of gallbladder cancer: does it impact quality of care and long-term outcomes? *HPB*. 2020;22(1):41-9. doi: 10.1016/j.hpb.2019.05.004.
6. de Savornin Lohman EAJ, Kuipers H, van Dooren M, et al. Should jaundice preclude resection in patients with gallbladder cancer? Results from a nation-wide cohort study. *HPB*. 2020;22(12):1686-94. doi: 10.1016/j.hpb.2020.03.015.
7. Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, et al. Gallbladder cancer. *Am J Surg*. 2008;196(2):252-64. Epub 2008/05/10. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.11.011. PubMed PMID: 18466866.
8. Søreide K, Harrison EM, Wigmore SJ. Research gaps and unanswered questions in gallbladder cancer. *HPB (Oxford)*. 2018;20(8):685-6. Epub 2018/05/23. doi: 10.1016/j.hpb.2018.03.006. PubMed PMID: 29784604.
9. Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer. *Surg Clin North Am*. 2014;94(2):343-60. Epub 2014/04/01. doi: 10.1016/j.suc.2014.01.009. PubMed PMID: 24679425.
10. Montalvo-Jave EE, Rahnemai-Azar AA, Papaconstantinou D, et al. Molecular pathways and potential biomarkers in gallbladder cancer: A comprehensive review. *Surg Oncol*. 2019;31:83-9. Epub 2019/09/22. doi: 10.1016/j.suronc.2019.09.006. PubMed PMID: 31541911.
11. Sachs TE, Akintorin O, Tseng J. How Should Gallbladder Cancer Be Managed? *Adv Surg*. 2018;52(1):89-100. Epub 2018/08/14. doi: 10.1016/j.yasu.2018.04.003. PubMed PMID: 30098623.
12. Li Y, Zhang J, Ma H. Chronic inflammation and gallbladder cancer. *Cancer Lett*. 2014;345(2):242-8. Epub 2013/08/29. doi: 10.1016/j.canlet.2013.08.034. PubMed PMID: 23981574.
13. Mady M, Prasai K, Tella SH, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in metastatic gallbladder cancer. *HPB*. 2020;22(10):1490-5. doi: 10.1016/j.hpb.2020.02.002.
14. Koshiol J, Bellolio E, Vivallo C, et al. Distribution of dysplasia and cancer in the gallbladder: an analysis from a high cancer-risk population. *Hum Pathol*. 2018;82:87-94. Epub 2018/07/24. doi: 10.1016/j.humpath.2018.07.015. PubMed PMID: 30036595.
15. Muszynska C, Nilsson J, Lundgren L, et al. A risk score model to predict incidental gallbladder cancer in patients scheduled for cholecystectomy. *Am J Surg*. 2020;220(3):741-4. Epub 2020/02/11. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.01.039. PubMed PMID: 32037044.
16. Vega EA, Sanhueza M, Viñuela E. Minimally Invasive Surgery for Gallbladder Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2019;28(2):243-53. Epub 2019/03/11. doi: 10.1016/j.soc.2018.11.001. PubMed PMID: 30851826.
17. Rahman R, Simoes EJ, Schmaltz C, Jackson CS, Ibdah JA. Trend analysis and survival of primary gallbladder cancer in the United States: a 1973-2009 population-based study. *Cancer Med*. 2017;6(4):874-80. Epub 2017/03/21. doi: 10.1002/cam4.1044. PubMed PMID: 28317286; PubMed Central PMCID: PMC5387125.

18. Lau CSM, Zywoot A, Mahendraraj K, Chamberlain RS. Gallbladder Carcinoma in the United States: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 22,343 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result Database (1973-2013). *HPB Surg.* 2017;2017:1532835. Epub 2017/06/24. doi: 10.1155/2017/1532835. PubMed PMID: 28638176; PubMed Central PMCID: PMC5468561.
19. Muszynska C, Lundgren L, Lindell G, et al. Predictors of incidental gallbladder cancer in patients undergoing cholecystectomy for benign gallbladder disease: Results from a population-based gallstone surgery registry. *Surgery.* 2017;162(2):256-63. Epub 2017/04/13. doi: 10.1016/j.surg.2017.02.009. PubMed PMID: 28400123.
20. Eslick GD. Epidemiology of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):307-30, ix. Epub 2010/05/19. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.011. PubMed PMID: 20478488.
21. Boutros C, Gary M, Baldwin K, Somasundar P. Gallbladder cancer: past, present and an uncertain future. *Surg Oncol.* 2012;21(4):e183-91. Epub 2012/10/03. doi: 10.1016/j.suronc.2012.08.002. PubMed PMID: 23025910.
22. Sandrasegaran K, Menias CO. Imaging and Screening of Cancer of the Gallbladder and Bile Ducts. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(6):1211-22. Epub 2017/10/11. doi: 10.1016/j.rcl.2017.06.005. PubMed PMID: 28991561.
23. Jain K, Sreenivas V, Velpandian T, Kapil U, Garg PK. Risk factors for gallbladder cancer: a case-control study. *Int J Cancer.* 2013;132(7):1660-6. Epub 2012/08/15. doi: 10.1002/ijc.27777. PubMed PMID: 22890893.
24. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: A relationship revisited. *Surgery.* 2001;129(6):699-703. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2001.113888>.
25. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(6):349-64. Epub 2002/01/05. doi: 10.3322/canjclin.51.6.349. PubMed PMID: 11760569.
26. Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of gallbladder cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):331-42, x. Epub 2010/05/19. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.006. PubMed PMID: 20478489.
27. Hickman L, Contreras C. Gallbladder Cancer: Diagnosis, Surgical Management, and Adjuvant Therapies. *Surg Clin North Am.* 2019;99(2):337-55. Epub 2019/03/09. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.008. PubMed PMID: 30846038.
28. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol.* 2008;98(7):485-9. Epub 2008/09/20. doi: 10.1002/jso.21141. PubMed PMID: 18802958.
29. Moris D, Tsimigras DI, Lim J, et al. Neuroendocrine carcinomas of the gallbladder: Lessons learnt from cases at opposite ends of the spectrum. *J buon.* 2018;23(6):1922-6. Epub 2019/01/06. PubMed PMID: 30610822.
30. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., et al.; Gallbladder. In: American Joint Committee on Cancer, *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer;2017.
31. Kim SH, Jung D, Ahn JH, Kim KS. Differentiation between gallbladder cancer with acute cholecystitis: Considerations for surgeons during emergency cholecystectomy, a cohort study. *Int J Surg.* 2017;45:1-7. Epub 2017/07/19. doi: 10.1016/j.ijso.2017.07.046. PubMed PMID: 28716660.
32. Cherkassky L, D'Angelica M. Gallbladder Cancer: Managing the Incidental Diagnosis. *Surg Oncol Clin N Am.* 2019;28(4):619-30. Epub 2019/09/02. doi: 10.1016/j.soc.2019.06.005. PubMed PMID: 31472909.
33. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v28-v37. Epub 2016/09/25. doi: 10.1093/annonc/mdw324. PubMed PMID: 27664259.
34. Marmor RA et al: The management of gallbladder cancer. In: Cameron JL et al, eds: *Current Surgical Therapy*. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017:466-73.
35. Fogel EL, Sherman S. Diseases of the gallbladder and bile ducts. In: Goldman L, Schafer AI, eds: *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.

36. Mishra PK, Saluja SS, Prithiviraj N, et al. Predictors of curative resection and long term survival of gallbladder cancer - A retrospective analysis. *Am J Surg.* 2017;214(2):278-86. Epub 2017/02/25. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.02.006. PubMed PMID: 28233537.
37. Tran TB, Norton JA, Ethun CG, et al. Gallbladder Cancer Presenting with Jaundice: Uniformly Fatal or Still Potentially Curable? *J Gastrointest Surg.* 2017;21(8):1245-53. Epub 2017/05/13. doi: 10.1007/s11605-017-3440-z. PubMed PMID: 28497252; PubMed Central PMCID: PMC5907798.
38. Torén W, Ansari D, Søreide K, Andersson R. Re-resection for incidentally detected gallbladder cancer: Weighing in on the options. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(4 Pt A):495-7. Epub 2019/11/02. doi: 10.1016/j.ejso.2019.10.001. PubMed PMID: 31669144.
39. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers. Version 3.2020. [September 27, 2020]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.
40. Goussous N, Maqsood H, Patel K, et al. Clues to predict incidental gallbladder cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2018;17(2):149-54. Epub 2018/05/02. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.02.001. PubMed PMID: 29709218.
41. Leigh NL, Solomon D, Feingold D, et al. Staging gallbladder cancer with lymphadenectomy: the practical application of new AHPBA and AJCC guidelines. *HPB (Oxford).* 2019;21(11):1563-9. Epub 2019/04/24. doi: 10.1016/j.hpb.2019.03.372. PubMed PMID: 31010632.
42. Vega EA, Vinuela E, Okuno M, et al. Incidental versus non-incidental gallbladder cancer: index cholecystectomy before oncologic re-resection negatively impacts survival in T2b tumors. *HPB (Oxford).* 2019;21(8):1046-56. Epub 2019/02/04. doi: 10.1016/j.hpb.2018.12.006. PubMed PMID: 30711243.
43. Lee AJ, Chiang YJ, Lee JE, et al. Validation of American Joint Committee on Cancer eighth staging system for gallbladder cancer and its lymphadenectomy guidelines. *J Surg Res.* 2018;230:148-54. Epub 2018/08/14. doi: 10.1016/j.jss.2018.04.067. PubMed PMID: 30100032.
44. Chaudhary RK, Higuchi R, Yazawa T, et al. Surgery in node-positive gallbladder cancer: The implication of an involved superior retro-pancreatic lymph node. *Surgery.* 2019;165(3):541-7. Epub 2018/10/24. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.003. PubMed PMID: 30348459.
45. Singh SK, Talwar R, Kannan N, et al. Patterns of Presentation, Treatment, and Survival Rates of Gallbladder Cancer: a Prospective Study at a Tertiary Care Centre. *J Gastrointest Cancer.* 2018;49(3):268-74. Epub 2017/04/04. doi: 10.1007/s12029-017-9940-y. PubMed PMID: 28367607.
46. Tsilimigras DI, Hyer JM, Paredes AZ, et al. The optimal number of lymph nodes to evaluate among patients undergoing surgery for gallbladder cancer: Correlating the number of nodes removed with survival in 6531 patients. *J Surg Oncol.* 2019;119(8):1099-107. Epub 2019/03/14. doi: 10.1002/jso.25450. PubMed PMID: 30864246.
47. Viganò L, Birnbaum DJ. Reply to: "Gallbladder cancer: Nihilism abates, optimism prevails". *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(10):1444-5. Epub 2015/08/04. doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.007. PubMed PMID: 26233820.
48. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1934-40. Epub 2012/04/25. doi: 10.1200/jco.2011.40.5381. PubMed PMID: 22529261.
49. Jang JY, Han HS, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Retrospective comparison of outcomes of laparoscopic and open surgery for T2 gallbladder cancer - Thirteen-year experience. *Surg Oncol.* 2019;29:142-7. Epub 2019/06/15. doi: 10.1016/j.suronc.2019.05.007. PubMed PMID: 31196480.
50. Navarro JG, Kang I, Hwang HK, et al. Oncologic safety of laparoscopic radical cholecystectomy in pT2 gallbladder cancer: A propensity score matching analysis compared to open approach. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(20):e20039. Epub 2020/05/24. doi: 10.1097/md.00000000000020039. PubMed PMID: 32443308; PubMed Central PMCID: PMC7253605.

51. Torres OJM, Alikhanov R, Li J, et al. Extended liver surgery for gallbladder cancer revisited: Is there a role for hepatopancreatoduodenectomy? *Int J Surg*. 2020;82s:82-6. Epub 2020/06/15. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.05.085. PubMed PMID: 32535266.
52. Koppatz H, Nordin A, Scheinin T, Sallinen V. The risk of incidental gallbladder cancer is negligible in macroscopically normal cholecystectomy specimens. *HPB (Oxford)*. 2018;20(5):456-61. Epub 2017/12/19. doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.006. PubMed PMID: 29248400.
53. Feng JW, Yang XH, Liu CW, et al. Comparison of Laparoscopic and Open Approach in Treating Gallbladder Cancer. *J Surg Res*. 2019;234:269-76. Epub 2018/12/12. doi: 10.1016/j.jss.2018.09.025. PubMed PMID: 30527484.
54. Yoon YS, Han HS, Cho JY, et al. Is Laparoscopy Contraindicated for Gallbladder Cancer? A 10-Year Prospective Cohort Study. *J Am Coll Surg*. 2015;221(4):847-53. Epub 2015/08/15. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.07.010. PubMed PMID: 26272017.
55. Jin LM, Zhang YH, Zhang CW, et al. Is laparoscopic radical cholecystectomy an effective and safe approach for advanced gallbladder cancer? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(3):203-4. Epub 2020/05/11. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.04.005. PubMed PMID: 32386988.
56. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):1015-27. Epub 2019/03/12. doi: 10.1200/jco.18.02178. PubMed PMID: 30856044.
57. 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. *The Lancet Oncology*. 2019;20(5):663-73. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30915-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30915-X).
58. Lamarca A, Edeline J, McNamara MG, et al. Current standards and future perspectives in adjuvant treatment for biliary tract cancers. *Cancer Treatment Reviews*. 2020;84. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101936. PubMed PMID: 101936.
59. Manterola C, Duque G, Grande L, et al. A systematic review of the effectiveness of adjuvant therapy for patients with gallbladder cancer. *HPB (Oxford)*. 2019;21(11):1427-35. Epub 2019/03/30. doi: 10.1016/j.hpb.2019.02.019. PubMed PMID: 30922845.
60. Hakeem AR, Papoulas M, Menon KV. The role of neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for advanced gallbladder cancer - A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(2):83-91. Epub 2018/10/06. doi: 10.1016/j.ejso.2018.08.020. PubMed PMID: 30287098.
61. Garg PK, Pandey D. Gallbladder cancer: Nihilism abates, optimism prevails. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(10):1443. Epub 2015/08/04. doi: 10.1016/j.ejso.2014.10.067. PubMed PMID: 26233821.
62. D'Souza MA, Valdimarsson VT, Campagnaro T, et al. Hepatopancreatoduodenectomy –a controversial treatment for bile duct and gallbladder cancer from a European perspective. *HPB*. 2020;22(9):1339-48. doi: 10.1016/j.hpb.2019.12.008.
63. Butte JM, Gönen M, Allen PJ, et al. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford)*. 2011;13(7):463-72. Epub 2011/06/22. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00325.x. PubMed PMID: 21689230; PubMed Central PMCID: PMC3133713.
64. Abdel-Rahman O, Elsayed Z, Elhalawani H. Gemcitabine-based chemotherapy for advanced biliary tract carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):Cd011746. Epub 2018/04/07. doi: 10.1002/14651858.CD011746.pub2. PubMed PMID: 29624208; PubMed Central PMCID: PMC6494548 known.
65. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-81. Epub 2010/04/09. doi: 10.1056/NEJMoa0908721. PubMed PMID: 20375404.
66. G.D. Demetri LP-A, A.F. Farago, S.V. et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with NTRK Fusion-Positive (NTRK-fp) Tumors: Pooled Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *ESMO Congress 2018*.
67. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov*. 2017;7(4):400-9. Epub 2017/02/12. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-16-1237. PubMed PMID: 28183697; PubMed Central PMCID: PMC5380583.

68. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-82. Epub 2019/12/16. doi: 10.1016/s1470-2045(19)30691-6. PubMed PMID: 31838007; PubMed Central PMCID: PMC7461630.
69. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9. Epub 2018/02/22. doi: 10.1056/NEJMoa1714448. PubMed PMID: 29466156; PubMed Central PMCID: PMC5857389.
70. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-13. Epub 2017/06/10. doi: 10.1126/science.aan6733. PubMed PMID: 28596308; PubMed Central PMCID: PMC5576142.
71. Butte JM, Kingham TP, Gönen M, et al. Residual disease predicts outcomes after definitive resection for incidental gallbladder cancer. *J Am Coll Surg.* 2014;219(3):416-29. Epub 2014/08/05. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.069. PubMed PMID: 25087941; PubMed Central PMCID: PMC4143454.
72. Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer.* 2003;98(8):1689-700. Epub 2003/10/10. doi: 10.1002/cncr.11699. PubMed PMID: 14534886.
73. Im JH, Lee WJ, Kang CM, Hwang HK, Seong J. Prognostic factors and patterns of loco-regional failure in patients with R0 resected gallbladder cancer. *HPB.* 2020;22(8):1168-73. doi: 10.1016/j.hpb.2019.10.2447.
74. Singh D, Prasad CB, Biswas D, et al. TRAIL receptors are differentially regulated and clinically significant in gallbladder cancer. *Pathology.* 2020;52(3):348-58. Epub 2020/03/01. doi: 10.1016/j.pathol.2019.12.001. PubMed PMID: 32111400.
75. Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol.* 2011;17(2):174-80. Epub 2011/01/20. doi: 10.3748/wjg.v17.i2.174. PubMed PMID: 21245989; PubMed Central PMCID: PMC3020370.
76. Bizama C, García P, Espinoza JA, et al. Targeting specific molecular pathways holds promise for advanced gallbladder cancer therapy. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(3):222-34. Epub 2015/02/03. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.01.003. PubMed PMID: 25639632.