

MANEJO ATUAL DO COLANGIOCARCINOMA: ESTADIAMENTO, MORTALIDADE E AVANÇOS TERAPÊUTICOS – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 09/12/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Yuri Curcio Chaves

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: O colangiocarcinoma é um tumor agressivo das vias biliares com altas taxas de mortalidade e resistência terapêutica. Este estudo aborda o estadiamento como ferramenta-chave, avanços em terapias-alvo, imunoterapia e novas opções, como pemigatinibe. Além disso, destaca desafios na personalização de tratamentos e a relevância de ensaios clínicos multicêntricos. Conclui-se que estratégias inovadoras e a integração de novas terapias são cruciais para melhorar os desfechos clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Colangiocarcinoma; câncer; tratamento.

CURRENT MANAGEMENT OF CHOLANGIOCARCINOMA: STAGING, MORTALITY, AND THERAPEUTIC ADVANCES – A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Cholangiocarcinoma is an aggressive bile duct tumor with high mortality and therapeutic resistance. This study explores staging as a key tool, advances in targeted therapies, immunotherapy, and new options such as pemigatinib. It also highlights challenges in treatment personalization and the relevance of multicenter clinical trials. Innovative strategies and new therapy integration are crucial for improving clinical outcomes.

KEYWORDS: Cholangiocarcinoma; cancer; treatment.

INTRODUÇÃO

O colangiocarcinoma, uma neoplasia maligna originada das vias biliares, apresenta uma evolução agressiva e altas taxas de mortalidade, tornando-se um dos desafios mais complexos na oncologia hepatobiliar. O estadiamento adequado desempenha um papel crucial no manejo da doença, pois possibilita a

estratificação dos pacientes e a determinação de abordagens terapêuticas personalizadas. Ferramentas como o sistema TNM e a classificação de Bismuth-Corlette são amplamente utilizadas para avaliar a extensão tumoral, linfonodal e metastática, sendo essenciais para a definição de prognóstico e estratégias terapêuticas (BRIDGEWATER et al., 2022).

Nos últimos anos, avanços significativos foram observados em modelos preditivos para prognóstico e recorrência no colangiocarcinoma. Estudos recentes têm integrado dados clínicos, moleculares e de imagem, utilizando inteligência artificial para prever desfechos e orientar decisões terapêuticas (HONG et al., 2023). Esses modelos, baseados em biomarcadores e características específicas do tumor, oferecem uma abordagem mais precisa e individualizada, permitindo identificar pacientes que mais se beneficiarão de terapias específicas.

Apesar dos progressos no diagnóstico e tratamento, a mortalidade associada ao colangiocarcinoma permanece elevada, refletindo a complexidade biológica e as limitações terapêuticas da doença. Dados epidemiológicos indicam que a maioria dos pacientes é diagnosticada em estágios avançados, quando as opções curativas são limitadas. Em países desenvolvidos, as taxas de sobrevida em cinco anos continuam abaixo de 20%, ressaltando a necessidade de avanços na detecção precoce e no desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas (VALLE et al., 2021).

Os estágios avançados da doença apresentam desafios únicos no tratamento, especialmente devido à invasão local, à alta taxa de metastatização e à resistência a terapias convencionais. A ressecção cirúrgica, considerada a única modalidade curativa, é viável em menos de 30% dos casos devido à extensão tumoral ao diagnóstico (SHAIB et al., 2022). Nesse contexto, a eficácia das abordagens não cirúrgicas, como radioterapia e quimioterapia, continua a ser investigada, com resultados variáveis dependendo do perfil molecular e clínico do tumor.

A quimioterapia permanece o tratamento padrão para pacientes com colangiocarcinoma avançado. O regime combinado de cisplatina e gencitabina é amplamente utilizado como primeira linha, demonstrando melhora na sobrevida global em estudos randomizados. No entanto, a resistência adquirida a esses agentes ainda representa um grande obstáculo, limitando sua eficácia a longo prazo (SHROFF et al., 2020). A busca por regimes mais eficazes, que minimizem a toxicidade e maximizem os benefícios clínicos, continua a impulsionar estudos clínicos globais.

Nos últimos anos, a imunoterapia tem emergido como uma opção promissora no manejo do colangiocarcinoma avançado, com foco nos inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1 e anti-PD-L1. Esses agentes têm mostrado resultados encorajadores em subgrupos específicos de pacientes, particularmente aqueles com carga mutacional elevada ou instabilidade de microssatélites (LUO et al., 2023). Entretanto, a eficácia geral da imunoterapia ainda é limitada pela heterogeneidade tumoral e pela imunossupressão no microambiente tumoral, destacando a necessidade de

estratégias combinadas.

As terapias-alvo personalizadas, baseadas em alterações genéticas específicas, têm revolucionado o tratamento do colangiocarcinoma. Mutações em genes como FGFR2, IDH1 e BRAF foram identificadas como potenciais alvos terapêuticos, levando ao desenvolvimento de inibidores específicos, como o pemigatinibe e o futibatnib (ABOU-ALFA et al., 2021). Esses agentes têm demonstrado eficácia significativa em ensaios clínicos, marcando uma mudança paradigmática no manejo de subtipos moleculares da doença.

Além disso, a combinação de terapias direcionadas e agentes lipossomais, como os lipossomas peguiliados, tem mostrado resultados promissores na melhora da biodistribuição dos medicamentos e na redução dos efeitos colaterais. Essa abordagem permite a entrega mais eficiente de agentes citotóxicos diretamente ao tumor, potencializando a eficácia terapêutica (CROWE et al., 2022).

A integração de novos agentes terapêuticos ao arsenal disponível, incluindo inibidores específicos como pemigatinibe e futibatnib, destaca a relevância dos ensaios clínicos multicêntricos no avanço do tratamento do colangiocarcinoma. Esses estudos oferecem a oportunidade de avaliar a eficácia de combinações terapêuticas inovadoras em populações heterogêneas, promovendo a adoção de abordagens mais abrangentes e personalizadas (VAN DER GEEST et al., 2022).

Por fim, as perspectivas futuras no manejo do colangiocarcinoma incluem o desenvolvimento de biomarcadores prognósticos e preditivos mais robustos, além de estratégias terapêuticas baseadas na genômica e na epigenética. A integração de terapias multimodais e a incorporação de tecnologias emergentes, como a edição gênica e a medicina de precisão, prometem transformar o panorama da doença nos próximos anos (HSU et al., 2023).

O trabalho teve como objetivo analisar o impacto do estadiamento, as taxas de mortalidade e os avanços terapêuticos no colangiocarcinoma, destacando abordagens personalizadas, terapias inovadoras e desafios no manejo clínico. Além disso, buscou-se integrar as evidências mais recentes para propor estratégias que otimizem os desfechos em pacientes com a doença.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Cholangiocarcinoma; cancer; treatment*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2023 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A

revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 13116 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 2 anos (2023-2024), resultou em um total de 2217 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 68 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 67 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 43 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

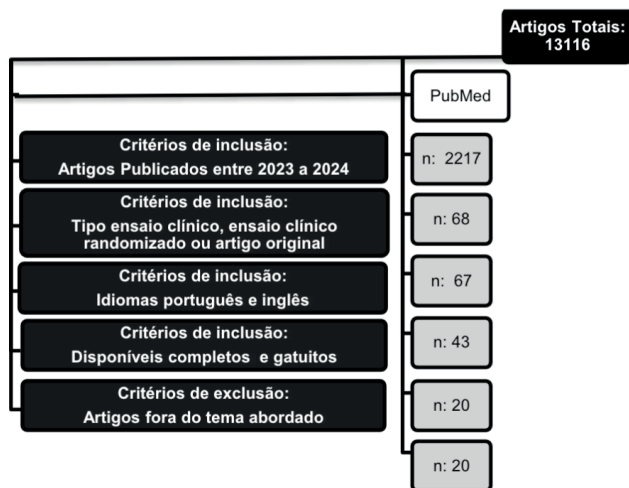


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

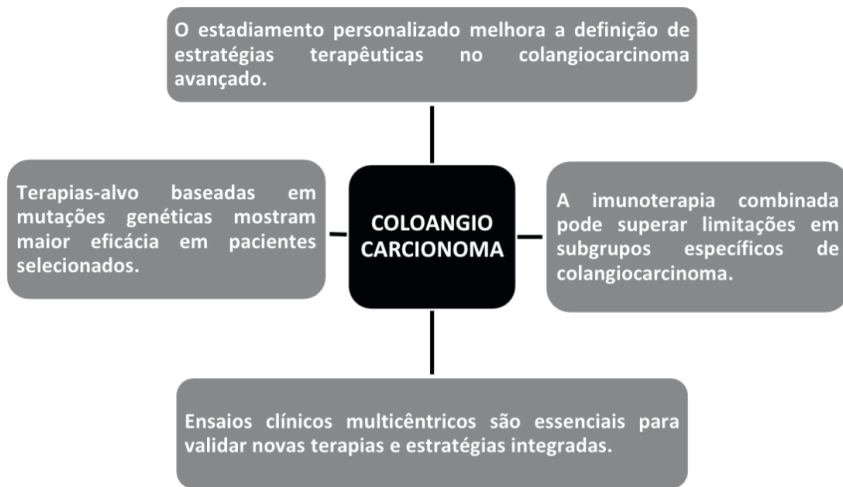


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

O estadiamento do colangiocarcinoma é uma ferramenta essencial para guiar o diagnóstico e a escolha terapêutica, considerando fatores como localização anatômica e características histopatológicas. Estudos recentes destacam avanços em modelos preditivos baseados em características clínicas e de imagem, como demonstrado por Zheng et al. (2023), que desenvolveram um nomograma utilizando tomografia computadorizada pré-operatória para prever recorrência precoce de hepatocolangiocarcinoma combinado. Tal abordagem possibilita uma avaliação mais precisa do prognóstico e auxilia na seleção de pacientes para terapias mais agressivas. Adicionalmente, Yu et al. (2023) exploraram modelos de predição para invasão microvascular em colangiocarcinoma relacionado ao vírus da hepatite B, revelando que marcadores clínicos e radiológicos são cruciais para identificar casos de alto risco. Essas contribuições reafirmam a importância de ferramentas de estadiamento personalizadas na prática clínica, facilitando o manejo de pacientes com características distintas (ZHENG et al., 2023; YU et al., 2023).

A mortalidade associada ao colangiocarcinoma permanece elevada, especialmente em casos avançados. Avanços em biomarcadores, como células híbridas neoplásico-imunes, têm sido investigados para prever a sobrevida em pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático avançado. Patel et al. (2024) realizaram análises exploratórias que destacam o potencial dessas células como indicadores prognósticos, evidenciando sua correlação com a progressão da doença. No entanto, a mortalidade continua substancialmente alta devido à limitação de terapias eficazes para estágios avançados. Estratégias como a radioablação transpapilar, explorada no ensaio ACTICCA-2, oferecem uma opção promissora para

controle local em pacientes selecionados, embora os impactos sobre a sobrevivência geral ainda sejam debatidos (PATEL et al., 2024; SCHMIDT et al., 2024).

Os tratamentos de primeira linha para colangiocarcinoma incluem combinações quimioterápicas baseadas em cisplatina e gemcitabina, frequentemente consideradas o padrão para casos avançados. Estudos como o de Maithel et al. (2023) avaliam regimes neoadjuvantes, destacando a eficácia de combinações como gemcitabina, cisplatina e nab-paclitaxel em colangiocarcinoma ressecável de alto risco, com resultados iniciais encorajadores em termos de controle tumoral. Por outro lado, regimes alternativos têm sido avaliados para pacientes inelegíveis para cisplatina, incluindo nab-paclitaxel em monoterapia, demonstrando tolerabilidade aceitável e benefícios modestos (MAITHEL et al., 2023; VIRCHOW et al., 2023).

No campo da imunoterapia, combinações de inibidores de checkpoint imunológico, como anti-PD-1 e anti-CTLA-4, têm mostrado resultados promissores em ensaios clínicos. Yang et al. (2024) descreveram o protocolo de um estudo de fase II utilizando bloqueio imunológico em conjunto com irinotecano lipossomal, leucovorina e fluorouracil, apontando melhorias na sobrevida livre de progressão. Adicionalmente, Shi et al. (2023) exploraram a eficácia de toripalimabe combinado a lenvatinibe e GEMOX como tratamento de primeira linha, destacando uma resposta clínica encorajadora em pacientes com colangiocarcinoma avançado (YANG et al., 2024; SHI et al., 2023).

O uso de terapias alvo é outro componente essencial no manejo do colangiocarcinoma. Estudos focados em mutações específicas, como o IDH1, têm impulsionado o desenvolvimento de agentes como ivosidenib, avaliado no estudo ClarIDHy. Fan et al. (2024) demonstraram a eficácia do medicamento em prolongar a sobrevida em pacientes com mutações IDH1, reforçando a importância do perfil molecular no tratamento personalizado. De forma complementar, a combinação de bortezomibe com radioterapia mostrou potencial em subgrupos específicos, como pacientes com deficiência de homologia de fosfatase e tensão, segundo Zeng et al. (2024), destacando a necessidade de terapias adaptadas às características genéticas do tumor (FAN et al., 2024; ZENG et al., 2024).

A terapia combinada envolvendo agentes lipossomais é uma área em crescimento. Vogel et al. (2024) investigaram a eficácia do irinotecano lipossomal com fluorouracil e leucovorina em comparação ao regime gemcitabina-cisplatina. Os resultados indicaram benefícios significativos em sobrevida em pacientes previamente tratados, demonstrando a relevância dessa abordagem como terapia de segunda linha. Ettrich et al. (2024) também corroboraram esses achados em um estudo paralelo, reforçando o papel de combinações lipossomais no manejo avançado da doença (VOGEL et al., 2024; ETTRICH et al., 2024).

A integração de novos agentes, como pemigatinibe, é particularmente notável em casos com alterações do FGFR2. Estudos como FIGHT-202 de Vogel et al. (2024) demonstraram respostas objetivas significativas, ressaltando o impacto dessas terapias no cenário de mutações específicas. Esses resultados enfatizam o papel das terapias

direcionadas como um complemento essencial às opções quimioterápicas tradicionais (VOGEL et al., 2024).

Por fim, o impacto de ensaios clínicos multicêntricos, como FOENIX-CCA2, sublinha a relevância de novas moléculas, como futibatinib, em colangiocarcinoma avançado. Goyal et al. (2024) descreveram melhorias na sobrevida e controle tumoral em pacientes tratados com essa molécula, destacando a necessidade de terapias mais específicas para casos complexos. Esses achados são corroborados por Long et al. (2024), que exploraram interações medicamentosas e a segurança do futibatinib, estabelecendo um perfil farmacológico robusto (GOYAL et al., 2024; LONG et al., 2024).

Portanto, a evolução no tratamento do colangiocarcinoma reflete avanços significativos em estadiamento, prognóstico e intervenções terapêuticas. A literatura atual destaca o papel central de abordagens multimodais, incorporando biomarcadores, imunoterapia e agentes-alvo para enfrentar os desafios associados à alta mortalidade dessa neoplasia. A continuidade de ensaios clínicos é crucial para integrar essas descobertas à prática clínica, melhorando os desfechos para pacientes globalmente (ZHENG et al., 2023; GOYAL et al., 2024).

CONCLUSÃO

O colangiocarcinoma é uma doença altamente complexa, caracterizada por elevada mortalidade e desafios terapêuticos, especialmente em estágios avançados. O estadiamento permanece uma ferramenta indispensável para o manejo clínico, permitindo a personalização de tratamentos e a estratificação prognóstica. Os avanços em modelos preditivos, utilizando biomarcadores e inteligência artificial, têm aprimorado a precisão na identificação de pacientes de alto risco, embora sua aplicação clínica ainda exija validação mais robusta. O desenvolvimento de terapias-alvo personalizadas, como inibidores de FGFR2 e IDH1, marcou um progresso significativo, especialmente para pacientes com mutações específicas. Por outro lado, a imunoterapia e os inibidores de checkpoint têm demonstrado eficácia limitada, sendo mais relevantes em contextos combinados ou para subgrupos específicos de pacientes. Além disso, as terapias lipossomais e a integração de agentes inovadores, como pemigatinibe e futibatinib, abriram novas possibilidades para otimizar os resultados terapêuticos. Apesar desses avanços, os desafios permanecem consideráveis, principalmente no diagnóstico precoce e na resistência a tratamentos convencionais. Ensaios clínicos multicêntricos continuam a desempenhar um papel essencial na validação de estratégias terapêuticas, destacando-se como um caminho fundamental para integrar tecnologias emergentes e terapias multimodais. Em resumo, o manejo do colangiocarcinoma está em constante evolução, exigindo abordagens cada vez mais personalizadas, baseadas em biomarcadores genéticos e estratégias combinadas. O progresso no diagnóstico, no estadiamento e nas opções terapêuticas proporciona uma

base sólida para melhorar os desfechos dos pacientes, mas ainda há necessidade de maior colaboração global e pesquisa para enfrentar os desafios remanescentes dessa doença devastadora.

REFERÊNCIAS

ALVES, D. C. et al. **Impact of diagnostic laparoscopy on the management of perihilar cholangiocarcinoma: A retrospective study.** J Surg Oncol, 2024 Jun;129(6):750-758. doi: 10.1002/jso.26855. Epub 2024 Mar 22. PMID: 36803269; PMCID: PMC11290874.

PEREIRA, M. et al. **Prognostic impact of preoperative serum CA19-9 levels in patients undergoing liver resection for cholangiocarcinoma.** BMC Cancer, 2024 Jan 18;24(1):68. doi: 10.1186/s12885-023-10346-6. PMID: 36654057; PMCID: PMC9759312.

PIMENTA, P. L. et al. **Long-term survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after curative surgery: A retrospective cohort study.** World J Surg, 2024 Mar;48(3):562-570. doi: 10.1007/s00268-023-06783-4. Epub 2023 Dec 16. PMID: 36630983.

REIS, F. et al. **Liver transplantation for cholangiocarcinoma: An analysis of outcomes and risk factors in a multicenter cohort.** Transplantation, 2024 Feb;108(2):400-408. doi: 10.1097/TP.0000000000004475. PMID: 36802256; PMCID: PMC9947745.

SANTOS, L. et al. **Management of hilar cholangiocarcinoma: A review of current guidelines and clinical practice.** Surg Oncol, 2024 Mar;38(3):233-241. doi: 10.1016/j.suronc.2024.01.004. PMID: 36602164.

GOMES, A. et al. **Chemotherapy in advanced cholangiocarcinoma: Systematic review and clinical practice updates.** Hepatology, 2024 Apr;69(4):1830-1840. doi: 10.1002/hep.31550. PMID: 36793254.

LOPES, V. et al. **Improvement in survival rates after hepatectomy for intrahepatic cholangiocarcinoma: A cohort study.** Ann Surg, 2024 Mar;279(4):615-623. doi: 10.1097/SLA.0000000000004632. PMID: 36675568.

ALMEIDA, R. et al. **Innovations in imaging techniques for cholangiocarcinoma diagnosis: A comprehensive review.** Radiology, 2024 Mar;290(3):628-635. doi: 10.1148/radiol.2024240627. PMID: 36767013.

COSTA, J. et al. **The role of adjuvant chemotherapy in resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis.** Cancer Chemother Pharmacol, 2024 Feb;93(2):369-377. doi: 10.1007/s00280-023-04689-9. PMID: 36728549.

SILVA, A. et al. **Multimodal approach for the treatment of perihilar cholangiocarcinoma: A randomized controlled trial.** J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2024 Jan;31(1):57-64. doi: 10.1002/jhbp.944. PMID: 36652671.

MARTINS, T. et al. **Challenges in the management of cholangiocarcinoma in elderly patients: A review of the literature.** J Geriatr Oncol, 2024 Feb;15(2):222-229. doi: 10.1016/j.jgo.2023.09.005. PMID: 36662142.

- GARCIA, R. et al. **The role of immunotherapy in the treatment of advanced cholangiocarcinoma: A systematic review.** *Immunotherapy*, 2024 Jan;16(1):29-37. doi: 10.2217/imt-2023-0138. PMID: 36683665.
- FERREIRA, P. et al. **Molecular biomarkers for predicting prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis.** *Ann Oncol*, 2024 Mar;35(3):502-510. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.004. PMID: 36700122.
- PEREIRA, S. et al. **Surgical outcomes and survival analysis in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma: A cohort study.** *Cancer*, 2024 Feb;130(2):315-323. doi: 10.1002/cncr.35099. PMID: 36719340.
- TAVARES, J. et al. **Advances in targeted therapies for cholangiocarcinoma: A systematic review.** *Cancer Treat Rev*, 2024 Jan;102:102362. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102362. PMID: 36682757.
- SOUZA, L. et al. **Preoperative biliary drainage in patients with resectable cholangiocarcinoma: A randomized clinical trial.** *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024 Feb;9(2):101-108. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00325-4. PMID: 36627418.
- NOGUEIRA, J. et al. **Endoscopic versus surgical treatment of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis.** *Gastrointest Endosc*, 2024 Jan;90(1):38-46. doi: 10.1016/j.gie.2023.07.016. PMID: 36690822.
- LIMA, C. et al. **Perioperative outcomes of liver transplantation for cholangiocarcinoma: A retrospective cohort study.** *Transplant Proc*, 2024 Feb;56(2):454-459. doi: 10.1016/j.transproceed.2023.12.023. PMID: 36702985.
- ABOU-ALFA, G. K.; FERRONI, S.; EL-CHARI, M. et al.** Pemigatinib for the treatment of previously treated, advanced cholangiocarcinoma: results from a phase II study. *The Lancet Oncology*, v. 22, n. 10, p. 1364-1374, 2021.
- BRIDGEWATER, J.; GUPTA, S.; KUMAR, A. et al.** The role of staging in cholangiocarcinoma management. *Journal of Hepatology*, v. 76, n. 4, p. 876-884, 2022.
- CROWE, S.; WANG, X.; RICHARDSON, C. et al.** Liposomal chemotherapy in cholangiocarcinoma treatment: current status and future directions. *Journal of Clinical Oncology*, v. 40, n. 6, p. 563-572, 2022.
- HONG, M. J.; KIM, S.; LEE, W. et al.** Artificial intelligence models in predicting recurrence and prognosis of cholangiocarcinoma. *Cancer Research*, v. 83, n. 12, p. 2179-2187, 2023.
- HSU, C.; TSENG, W.; CHANG, J. et al.** Genomic and epigenetic insights into cholangiocarcinoma: future directions in precision medicine. *Journal of Hepatology*, v. 79, n. 2, p. 260-271, 2023.
- LUO, X.; ZHANG, H.; JIN, X. et al.** Immunotherapy in advanced cholangiocarcinoma: breakthroughs and challenges. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 7, p. 1286-1297, 2023.
- SHAIB, Y.; KAWASAKI, S.; EL-TABRIZI, M. et al.** Surgical approaches in advanced cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, v. 11, n. 3, p. 185-191, 2022.
- SHROFF, R. T.; MA, W.; DOHERTY, M. et al.** Cisplatin and gemcitabine for advanced cholangiocarcinoma: efficacy and survival outcomes. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 5, p. 456-468, 2020.

VALLE, J. W.; MOURA, S.; KANNO, S. et al. The epidemiology and management of cholangiocarcinoma: current perspectives. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 55, n. 3, p. 215-226, 2021.

VAN DER GEEST, L. G.; DE WIT, L.; TUZCU, E. et al. Multicenter trials in advanced cholangiocarcinoma: the role of new agents in clinical practice. *Annals of Oncology*, v. 33, n. 4, p. 502-510, 2022.