



# CONSENSO BRASILEIRO DE CARCINOMA INCIDENTAL DE VESÍCULA BILIAR

## Brazilian consensus on incidental gallbladder carcinoma

Em nome do "Grupo Internacional de Estudos de Câncer Hepatopancreatobiliar - ISG-HPB-Cancer"

Felipe Jose F **COIMBRA**<sup>1</sup>, Orlando Jorge M **TORRES**<sup>2</sup>, Ruslan **ALIKHANOV**<sup>3</sup>, Anil **AGARWAL**<sup>4</sup>, Patrick **PESSAUX**<sup>5</sup>, Eduardo de Souza M **FERNANDES**<sup>6</sup>, Claudemiro **QUIREZE-JUNIOR**<sup>7</sup>, Raphael Leonardo C **ARAÚJO**<sup>8</sup>, André Luis **GODOY**<sup>9</sup>, Fabio Luis **WAECHTER**<sup>9</sup>, Alexandre Prado de **RESENDE**<sup>10</sup>, Marcio Fernando **BOFF**<sup>11</sup>, Gustavo Rego **COELHO**<sup>12</sup>, Marcelo Bruno de **REZENDE**<sup>13</sup>, Marcelo Moura **LINHARES**<sup>8</sup>, Marcos **BELOTTO**<sup>14</sup>, Jose Maria A **MORAES-JUNIOR**<sup>15</sup>, Paulo Cezar G **AMARAL**<sup>15</sup>, Rinaldo Danesi **PINTO**<sup>16</sup>, Tercio **GENZINI**<sup>17</sup>, Aginaldo Soares **LIMA**<sup>18</sup>, Heber Salvador C **RIBEIRO**<sup>19</sup>, Eduardo José **RAMOS**<sup>19</sup>, Marciano **ANGHINONI**<sup>20</sup>, Lucio Lucas **PEREIRA**<sup>21</sup>, Marcelo **ENNE**<sup>22</sup>, Adriano **SAMPAIO**<sup>23</sup>, André Luis **MONTAGNINI**<sup>24</sup>, Alessandro **DINIZ**<sup>15</sup>, Victor Hugo Fonseca de **JESUS**<sup>25</sup>, Bhawna **SIROHI**<sup>26</sup>, Shailesh V **SHRIKHANDE**<sup>26</sup>, Renata D'Alpino **PEIXOTO**<sup>27</sup>, Antonio Nocchi **KALIL**<sup>28</sup>, Nicolas **JARUFE**<sup>29</sup>, Martin **SMITH**<sup>30</sup>, Paulo **HERMAN**<sup>24</sup>.

**RESUMO - Racional:** Carcinoma incidental da vesícula biliar é definido como uma neoplasia descoberta por exame histológico após colecistectomia videolaparoscópica. É potencialmente uma doença curável. Entretanto algumas questões relacionadas ao seu manuseio permanecem controversas e uma estratégia definida está associada com melhor prognóstico. **Objetivo:** Desenvolver o primeiro consenso baseado em evidências para o manuseio de pacientes com carcinoma incidental da vesícula biliar no Brasil. **Métodos:** Dezesseis questões foram selecionadas e para responder as questões e 36 membros das sociedades brasileiras e internacionais foram incluídos. As recomendações foram baseadas em evidências da literatura atual. Um relatório final foi enviado para os membros do painel para avaliação de concordância. **Resultados:** Avaliação intraoperatória da peça cirúrgica, uso de bolsas para retirar a peça cirúrgica e exame histopatológico de rotina, foram recomendados. Avaliação pré-operatória completa é necessária e deve ser realizada assim que o estadiamento final esteja disponível. Avaliação da margem do ducto cístico e biópsia de rotina do linfonodo 16b1 são recomendadas. Quimioterapia deve ser considerada e quimiorradioterapia indicada se a margem cirúrgica microscópica seja positiva. Os portais devem ser ressecados excepcionalmente. O estadiamento laparoscópico antes da operação é recomendado, mas o tratamento radical por abordagem minimamente invasiva deve ser realizado apenas em centros especializados em cirurgia hepatopancreatobiliar minimamente invasiva. A extensão da ressecção hepática é aceitável até que seja alcançada a ressecção R0. A linfadenectomia padrão é indicada para tumores iguais ou superiores a T2, mas a ressecção da via biliar não é recomendada de rotina. **Conclusões:** Recomendações seguras foram preparadas para carcinoma incidental da vesícula biliar, destacando os mais frequentes tópicos do trabalho diário do cirurgião do aparelho digestivo e hepatopancreatobiliar.

**DESCRIPTORES** – Vesícula biliar. Câncer. Câncer da vesícula biliar. Carcinoma incidental. Consenso.

### Mensagem central

As recomendações apresentadas orientam o cirurgião geral e do aparelho digestivo no manuseio de pacientes que apresentam co carcinoma incidental da vesícula biliar

### Perspectiva

O correto manuseio de pacientes que apresentam carcinoma incidental da vesícula biliar baseado em diretrizes e consensos será importante para contribuir com resultados satisfatórios

**ABSTRACT - Background:** Incidental gallbladder cancer is defined as a cancer discovered by histological examination after cholecystectomy. It is a potentially curable disease. However, some questions related to their management remain controversial and a defined strategy is associated with better prognosis. **Aim:** To develop the first evidence-based consensus for management of patients with incidental gallbladder cancer in Brazil. **Methods:** Sixteen questions were selected, and 36 Brazilian and International members were included to the answer them. The statements were based on current evident literature. The final report was sent to the members of the panel for agreement assessment. **Results:** Intraoperative evaluation of the specimen, use of retrieval bags and routine histopathology is recommended. Complete preoperative evaluation is necessary and the reoperation should be performed once final staging is available. Evaluation of the cystic duct margin and routine 16b1 lymph node biopsy is recommended. Chemotherapy should be considered and chemoradiation therapy if microscopically positive surgical margins. Port site should be resected exceptionally. Staging laparoscopy before reoperation is recommended, but minimally invasive radical approach only in specialized minimally invasive hepatopancreatobiliary centers. The extent of liver resection is acceptable if R0 resection is achieved. Standard lymph node dissection is required for T2 tumors and above, but common bile duct resection is not recommended routinely. **Conclusions:** It was possible to prepare safe recommendations as guidance for incidental gallbladder carcinoma, addressing the most frequent topics of everyday work of digestive and general surgeons.

**HEADINGS:** Gallbladder. Cancer. Gallbladder cancer. Incidental gallbladder. Consensus.



[www.facebook.com/abcdrevista](http://www.facebook.com/abcdrevista)



[www.instagram.com/abcdrevista](http://www.instagram.com/abcdrevista)



[www.twitter.com/abcdrevista](http://www.twitter.com/abcdrevista)

Como citar este artigo: Torres OJM, Alikhanov R, Agarwal A, Pessaux P, Fernandes ESM, Quireze-Junior C, Araujo RLC, Godoy AL, Waechter FL, Resende AP, Boff MF, Coelho GR, Rezende MB, Linhares MM, Belotto M, Moraes-Junior JMA, Amaral PCG, Pinto RD, Genzini T, Lima AS, Ribeiro HSC, Ramos EJ, Anghinoni M, Pereira LL, Enne M, Sampaio A, Montagnini AL, Diniz A, de Jesus VHF, Sirohi B, Shrikhande SV, Peixoto RD, Kalil AN, Jarufe N, Smith M, Herman P. Consenso brasileiro de carcinoma incidental de vesícula biliar. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(1):e1496. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1496

### Correspondência:

Orlando Jorge M Torres  
E-mail: [o.torres@uol.com.br](mailto:o.torres@uol.com.br)

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesse: não há  
Recebido para publicação: 06/08/2019  
Aceito para publicação: 10/12/2019

## INTRODUÇÃO

O câncer da vesícula biliar é doença maligna associada com mal prognóstico onde mais de um terço dos pacientes apresentam metástase à distância no momento do diagnóstico. Chile, Japão e o Norte da Índia são áreas de elevada incidência e significativa mortalidade. Devido à sua natureza agressiva a sobrevida em cinco anos varia entre 5-15%<sup>1,42</sup>. A doença pode ser suspeitada no pré-operatório, identificada no intraoperatório ou no exame da vesícula removida, ou ainda encontrada incidentalmente após estudo histológico. Carcinoma incidental da vesícula biliar (CIVB) é definido como câncer descoberto no exame histopatológico após a colecistectomia e, como neoplasia precoce da vesícula, não apresenta sintomas específicos. CIVB representa aproximadamente 70% das neoplasias da vesícula em áreas não endêmicas e ocorre entre 0,2-3% dos pacientes submetidos à colecistectomia. CIVB é doença potencialmente curável e melhor prognóstico está associado com a adoção de estratégia cirúrgica adequada<sup>1,42</sup>. Em geral, pacientes com CIVB apresentam significativamente melhor sobrevida mediana (26,5 meses) do que aqueles com câncer de vesícula não incidental ou descoberto no pré-operatório (9,2 meses). O manuseio após o diagnóstico de CIVB é crucial para o prognóstico e desafiante, devido à ausência de diretrizes bem estabelecidas. CIVB apresenta vários dilemas para o seu manuseio adicional e o impacto no resultado. Reuniões e discussões com equipe multidisciplinar tem se tornado mais comum atualmente e as recomendações são em seguida decididas<sup>1,42</sup>.

O objetivo de estudo é elaborar um consenso brasileiro para o manuseio de pacientes com carcinoma incidental da vesícula biliar.

## MÉTODOS

O comitê do Grupo Internacional de Estudos de Câncer Hepatopancreatobiliar (ISG-HPB-Cancer) designou um coordenador brasileiro para preparar e desenvolver as diretrizes nacionais e selecionou 36 membros com base em suas experiências em câncer gastrointestinal para responder às questões. Membros do Colégio Brasileiro de Cirurgia Hepatopancreatobiliar, da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica e do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva foram comunicados por e-mail para contribuir com o consenso. Membros da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica foram também incluídos e membros da Associação Internacional Hepatopancreatobiliar (IHPBA) com experiência em câncer de vesícula biliar foram incluídos ao painel como convidados internacionais. O consenso foi baseado no questionário Delphi, que foi preparado inicialmente por membros do comitê brasileiro e aprovado pelo ISG-HPB-Cancer.

Os membros brasileiros do painel selecionaram questões específicas relacionadas ao carcinoma incidental da vesícula biliar da literatura baseado em pesquisa no PubMed. Em princípio foram selecionadas 19 questões e após discussão, 16 foram incluídas no consenso baseado no modelo Delphi modificado. Na primeira etapa os membros do painel foram divididos em três grupos e os grupos I e II tiveram que responder cinco questões cada (1-5 e 6-10, respectivamente), baseado em evidências atuais. O grupo III deveria responder seis questões (11-16). Pelo menos dois membros internacionais da Índia, Chile, África do Sul, França e Rússia foram incluídos em cada grupo de um total de sete convidados com a finalidade de atingir representação internacional.

Após recebermos as respostas, a segunda etapa consistiu em enviar os resultados para grupos diferentes (grupo I recebeu as respostas dos grupos II e III; grupo II recebeu as respostas dos grupos I e III; grupo III recebeu as respostas dos grupos I e II). Uma revisão crítica de todas as respostas foi realizada pelo painel e enviada ao comitê, composto por três brasileiros. Na terceira etapa os três brasileiros do comitê analisaram os resultados e as

recomendações originadas das 16 questões, que em seguida foram enviadas aos membros do comitê internacional para avaliação. As recomendações foram baseadas em evidências disponíveis e nas opiniões do comitê nacional e internacional durante a quarta etapa. Para estabelecer um consenso, na quinta etapa as recomendações foram enviadas aos membros do painel para concordância. O percentual de concordância foi então incluído ao final de cada recomendação. Conforme estabelecido previamente pelo comitê, o consenso Delphi modificado foi alcançado quando pelo menos 80% do painel concordavam com a recomendação.

## RESULTADOS

Todas as 16 questões alcançaram mais que 80% de concordância e a recomendação individual com o percentual de concordância para cada questão foi proposto.

### Questão 1

**Todas as peças de colecistectomia devem ser abertas e examinadas no intraoperatório?**

O câncer de vesícula biliar é doença incomum e os índices de sobrevida global em cinco anos é atualmente registrado entre 5-15% com sobrevida global mediana de 3-13 meses. Embora o câncer primário de vesícula permaneça comum em regiões endêmicas, em regiões não endêmicas ele é encontrado em 55-70% dos casos como achado incidental durante ou após a colecistectomia eletiva para cálculos biliares. O carcinoma incidental da vesícula biliar representa 0,19% a 2,3% de todos os pacientes submetidos à colecistectomia laparotômica ou laparoscópica. Nestes casos, a sobrevida global em cinco anos pode alcançar 99% para os casos de câncer T1aN0 e 70% para os T2N0. Em apenas 30% dos pacientes com câncer de vesícula relacionados à colecistectomia ele é suspeitado no pré-operatório. Diferentes fatores de risco têm sido identificados para carcinoma incidental de vesícula biliar e esta possibilidade em pacientes sem fatores de risco é muito baixa. Os mais comuns fatores de risco para CIVB são: idade  $\geq 65$  anos, colelitite prévia ou na apresentação, icterícia, mulher, elevação da fosfatase alcalina, espessamento focal da parede da vesícula biliar  $\geq 5$ mm, má junção biliopancreática e ducto biliar dilatado<sup>32,42</sup>. Mesmo na ausência destes fatores de risco o exame da peça da vesícula biliar deve ser considerado pois é um procedimento simples, pode potencialmente detectar lesões suspeitas e não tem influência negativa no exame histológico de vesícula biliar<sup>32,42</sup>.

### Recomendação

*A maioria dos pacientes com câncer da vesícula biliar tem seu diagnóstico realizado incidentalmente, e todas as peças da colecistectomia deveriam ser abertas e examinadas pelo cirurgião no intraoperatório, especialmente quando fatores de risco estejam presentes. A biópsia de congelação deveria ser realizada em todos os casos suspeitos. A vesícula biliar deve ser enviada para estudo histológico para não perder a oportunidade de diagnosticar carcinoma incidental da vesícula biliar. (Concordância 91,4%)*

### Questão 2

**O uso de saco de plástico para retirar a vesícula é mandatório em todas as colecistectomias laparoscópicas?**

Atualmente a vesícula biliar é retirada por colecistectomia laparoscópica em mais de 70% dos casos. As metástases nos portais após ela por carcinoma não suspeitado da vesícula biliar foram inicialmente relatadas em 1991. O implante de células tumorais nos locais dos portais pode ocorrer por mecanismos diretos (fatores mecânicos) e indiretos (vazamento do pneumoperitônio). Estudos experimentais e evidências clínicas de outros procedimentos oncológicos laparoscópicos como cirurgia colorretal, onde a recorrência nos locais dos portais foi reduzida a 1% com o uso de medidas preventivas adequadas, sugerem que fatores mecânicos

(perfuração da vesícula com extravasamento de bile e retirada inadequada da peça da vesícula biliar) representam importante papel no surgimento de metástases nos locais dos portais, e não devido ao pneumoperitônio. A vesícula biliar pode acidentalmente abrir durante a retirada. Portanto o uso de sacos plásticos é importante para evitar a contaminação do portal, além de facilitar o manuseio de peça retirada. Mesmo quando não há suspeita pré-operatória de câncer de vesícula biliar, como no CIVB, o uso de bolsas de plástico minimiza o risco de disseminação de células tumorais dentro e ao redor do trajeto da incisão<sup>21,42</sup>.

#### Recomendação

*O uso de rotina de sacos plásticos para retirar a vesícula biliar é altamente recomendado, pois nem sempre é possível se prevenir problemas com a retirada da peça cirúrgica e frequentemente pode ser muito tarde para utilizar o saco plástico quando a ruptura da vesícula ocorre ou durante a extração através de pequena incisão. Com a disponibilidade de sacos plásticos que são fáceis de manusear e relativamente baratos tem sido recomendado o seu uso de rotina em colecistectomias laparoscópicas. É muito importante evitar a perfuração da vesícula no intraoperatório (energia monopolar de baixa intensidade, dissecação meticulosa) quando uma lesão suspeita é detectada no intraoperatório. (Concordância 91,4%)*

#### Questão 3

**O exame histológico da vesícula biliar de rotina para detectar carcinoma incidental da vesícula biliar é mandatório?**

O estadiamento precoce do carcinoma de vesícula biliar em que a ressecção cirúrgica proporciona o maior benefício é difícil de ser detectado no pré-operatório e frequentemente não é observado mesmo após o exame intraoperatório da vesícula biliar. Além disto, estes pacientes que se apresentam em estadiamento precoce alcançam melhor índice de ressecção R0 e melhor sobrevida global quando comparado com aqueles em que a vesícula biliar não foi enviada para histopatologia. Quando a recorrência ocorre, baixa ressecabilidade e sobrevida em longo prazo ruim são observadas<sup>2,15,29,33</sup>. Tem sido prática padrão submeter todas as peças de vesícula biliar removidas por doença calculosa para exame de rotina para excluir malignidade. Recentemente, entretanto, alguns autores tem questionado o papel do exame histológico de rotina nelas. Estes autores sustentam abordagem seletiva acreditando que o carcinoma de vesícula biliar é improvável de ocorrer em vesícula biliar de aparência normal e sem fatores de risco. Destacam que tumores não detectados durante a avaliação macroscópica da vesícula biliar são geralmente tumores em estadiamento precoce (Tis, T1a) onde a simples colecistectomia poderia ser suficiente. Portanto abordagem com exame histológico seletivo tem sido defendida por esses grupos. Entretanto, o carcinoma incidental da vesícula biliar tem sido relatado mesmo em pacientes com achados normais em exames macroscópicos da vesícula biliar e aqueles que são favoráveis ao exame de rotina concordam que tumores em estadiamento precoce podem não ser identificados no exame macroscópico das peças cirúrgicas<sup>2,15,29,33</sup>.

#### Recomendação

*O estudo histológico de rotina é recomendado para todas as peças de vesícula biliar. Em pacientes em que elas foram enviadas para estudo histológico de rotina, é esperado encontrar todos os cânceres incidentais da vesícula biliar. A análise histológica deve incluir pelo menos três setores da vesícula biliar e a margem do ducto cístico. Em caso de câncer identificado o relatório da patologia deve informar a profundidade da invasão, as margens, se o tumor está localizado superfície hepática ou peritoneal e se há envolvimento dos seios de Rokitsansky-Aschoff. No caso de estudo histológico seletivo das peças de colecistectomia é importante fazer avaliação meticulosa da peça na mesa e levar em consideração os fatores de risco associados com câncer de vesícula biliar. (Concordância 100%)*

#### Questão 4

**Após a colecistectomia e o exame histológico confirmado, como avaliar o paciente no pré-operatório?**

A extensão da avaliação pré-operatória é determinada pelos fatores de risco para doença metastática em um determinado paciente. O risco de metástase é determinado pelos fatores pré, intra e pós-operatórios após o diagnóstico do carcinoma de vesícula biliar. Entre os fatores pré-operatórios incluem os sintomas apresentados (dor ou icterícia), extensão da investigação antes da colecistectomia, se é um verdadeiro carcinoma incidental ou os achados suspeitos de malignidade não foram avaliados de forma satisfatória no pré-operatório, o tipo de operação realizada (laparotômica ou laparoscópica, ou laparoscópica convertida para laparotômica), operação eletiva ou de emergência, eventos intraoperatórios como perfuração da vesícula biliar com extravasamento de bile durante a dissecação, e o uso de saco plástico para remover a vesícula biliar. Também é importante definir se o tumor estava localizado no leito hepático da vesícula biliar ou na superfície peritoneal e a localização do tumor na vesícula biliar (fundo, corpo ou colo). O tempo decorrido da primeira operação até o término da avaliação completa realizada pela equipe e o estadiamento T do tumor também são de importância vital. Tomografia computadorizada do tórax e tomografia ou ressonância nuclear magnética do abdome devem ser realizadas para excluir doença metastática. Em pacientes com fatores de risco o PET-CT deve ser considerado para estadiamento pré-operatório. Ele tem também papel de descartar doença residual local e metástase à distância.<sup>9,11, 19,24</sup>.

#### Recomendação

*Informações sobre o tipo de operação realizada, perfuração da vesícula biliar, extravasamento de bile e o uso de saco plástico para retirada da vesícula biliar são essenciais para identificação do risco de carcinomatose peritoneal e definição do prognóstico. Relatório da histologia e avaliação complementar confirmando o estadiamento T pode também ser necessário para definir por observação ou reoperação. Tomografia de tórax e abdome e ressonância nuclear magnética de abdome devem ser realizadas para excluir doença disseminada. Em pacientes com esteatose hepática concomitante ou cirrose, o uso da ressonância nuclear magnética é recomendado. A tomografia é preferida em pacientes com fatores de risco para doença metastática. (Concordância 100%)*

#### Questão 5

**Qual o intervalo ideal entre a colecistectomia e a operação radical do carcinoma incidental da vesícula biliar?**

As diretrizes atuais para o manuseio do carcinoma incidental da vesícula biliar recomendam reoperação radical para lesões T1b, T2 e T3, a menos que contraindicada por doença avançada ou paciente debilitado. Ela pode também ser considerada em pacientes com tumor T1a se o relato histológico for de centro não confiável ou os blocos de parafina não estiverem disponíveis para revisão. Relatos de recorrência após doença T1a são geralmente devido à má interpretação do estadiamento T baseado em alguns setores da literatura. Existem poucos dados sobre o momento da reoperação após a colecistectomia inicial. Ela deve ser realizada o mais precocemente possível, uma vez que o estadiamento histológico final esteja disponível, avaliação de metástases completa e o paciente apto para o procedimento. Resultados preliminares baseados em análises de exames de congelação podem ser difíceis de serem interpretados e podem não ser confiáveis na presença de inflamação aguda. A reoperação muito tardia (após oito semanas) permite muito tempo para disseminação da doença. O estadiamento da doença, a biologia tumoral além de considerações técnicas representa importante papel na definição do momento da reoperação. Alguns estudos têm mostrado que o intervalo prolongado entre a colecistectomia e a reoperação radical é um fator prognóstico adverso. Entretanto, o estadiamento da doença é mais importante do que o intervalo de tempo entre a colecistectomia

e a reoperação como fator prognóstico para recorrência<sup>7,13,42</sup>.

### Recomendação

*A escolha do momento da reoperação é largamente dependente do processo inflamatório do primeiro procedimento. O tempo de espera é necessário com a finalidade de minimizar complicações e maximizar a segurança do paciente. A reoperação deve ser realizada o mais precocemente possível uma vez que o estadiamento histológico final esteja disponível, avaliação metastática completa e o paciente apto para a reoperação, o que levaria de 2-4 semanas após a confirmação histológica dependendo do momento da referência e do estadiamento da doença. Intervalo prolongado entre o diagnóstico e a reoperação radical afeta de forma adversa a sobrevida global. Entretanto, a reoperação radical é recomendada para pacientes com doença  $\geq T1b$  mesmo se eles se apresentarem após dois meses da colecistectomia. (Concordância 97,1%)*

### Questão 6

**Qual o papel da quimioterapia sistêmica no manuseio do carcinoma incidental da vesícula biliar?**

Não há evidência atual para o uso de quimioterapia neoadjuvante antes da reoperação. Em pacientes com doença avançada locoregional (comprometimento linfonodal ou evidência de doença de risco elevado) a quimioterapia neoadjuvante deveria ser considerada de acordo com alguns painéis e em protocolos de estudo<sup>1,8,36,41</sup>.

Devido ao risco de recorrência após a operação, o interesse em quimioterapia adjuvante tem sido elevado. Metanálise em 2015 de 10 estudos retrospectivos envolvendo 3.191 pacientes registrou melhora na sobrevida global em pacientes com neoplasia da via biliar tratados com quimioterapia adjuvante com maior benefício nos com ressecção cirúrgica não curativa, doença linfonodal positiva e estadiamento AJCC maior que 2. Apresentado recentemente, o BILCAP é um estudo de fase III, randomizado, controlado com 447 pacientes (18% destes com câncer de vesícula invadindo até a muscular) conduzido no Reino Unido que demonstrou melhora na sobrevida global mediana (53 meses vs. 36 meses,  $p=0,028$ ) e sobrevida livre de recorrência (25 meses vs. 18 meses,  $p=0,03$ ) para pacientes tratados com capecitabina adjuvante comparado com observação isolada. Este regime tem se tornado o padrão de cuidado recomendado para câncer de vesícula biliar ressecado e que invade até a muscular, independente do método de diagnóstico. Baseado nos resultados significantes do estudo BILCAP, os membros do painel recomendam que a capecitabina por um período de seis meses deve ser oferecida como terapia adjuvante para pacientes com neoplasia de vesícula biliar ressecada. Apesar das doses elevadas utilizadas neste estudo, oncologistas brasileiros recomendam a dose de 2.000 mg/m<sup>2</sup> do D1 ao D14 a cada 21 dias. Pacientes com câncer de vesícula biliar e margem de ressecção cirúrgica microscopicamente positiva (ressecção R1) pode ser oferecido quimiorradioterapia<sup>1,8,36,41</sup>.

### Recomendação

*O tratamento central do câncer de vesícula encontrado incidentalmente no estudo histológico pós-operatório é a operação radical. Para câncer de vesícula T1a e T1b comprovado histologicamente, se a vesícula biliar foi completamente ressecada durante a primeira operação ou após a reoperação, nenhuma quimioterapia adicional deveria ser oferecida. Há baixa evidência para quimioterapia neoadjuvante em câncer de vesícula. Em casos de câncer T2 ou superior e para pacientes com risco elevado de margem cirúrgica microscópica positiva, o uso adicional de quimioterapia baseada na capecitabina por seis meses deve ser oferecido após a operação radical com linfadenectomia. (Concordância 100%)*

### Questão 7

**O estadiamento laparoscópico antes da reoperação é recomendado para todos os pacientes?**

A laparoscopia tem se mostrado ser importante instrumento no manuseio de pacientes com doenças malignas gastrointestinais. Ela proporciona a habilidade de identificar doença disseminada e evitar laparotomia desnecessária. Alguns estudos prévios têm relatado os benefícios do estadiamento laparoscópico em evitar exploração cirúrgica não terapêutica em 38-62% dos pacientes com câncer de vesícula biliar. A laparoscopia associada à ultrassonografia laparoscópica é útil em detectar metástases na superfície hepática, peritônio e linfonodos regionais, evitando laparotomia não terapêutica em até 48% dos casos. Agarwal et al.<sup>3</sup> observaram que o estadiamento laparoscópico identificou 94,1% de lesões detectáveis, portanto evitando laparotomia não terapêutica em 55,9% dos pacientes com doença irressecável<sup>3,10,20</sup>. Em pacientes com câncer hepatobiliar, a incidência de doença irressecável é elevada (25-75%). O estadiamento laparoscópico é frequentemente utilizado com a finalidade de reduzir o tempo de permanência hospitalar e iniciar a quimioterapia paliativa em pacientes não favoráveis para ressecção. Uma vez que a tecnologia de imagem melhora, entretanto, maior proporção de pacientes é identificada durante o estadiamento pré-operatório como apresentando câncer irressecável. Butte et al.<sup>10</sup> mostraram que a colecistectomia com margem positiva e pior diferenciação tumoral foram fatores independentes associados com doença disseminada na reoperação. A probabilidade de doença disseminada está correlacionada com o estadiamento T e esteve presente em mais de um quarto dos pacientes com tumor T3<sup>3,10,20</sup>. Aderências intra-abdominais devido à colecistectomia prévia pode diminuir o rendimento e a acurácia do estadiamento laparoscópico em câncer incidental da vesícula biliar. Consequentemente, dois portais adicionais ao longo da linha da incisão planejada devem ser colocados, além do portal da câmera para realização de lise das aderências<sup>3,10,20</sup>.

### Recomendação

*O estadiamento laparoscópico antes da reoperação para câncer da vesícula biliar é recomendado para pacientes com tumor T1b ou superior. O potencial para detectar metástases pode ser mais elevado do que para o câncer da vesícula biliar primário devido ao retardo na apresentação e à presença de fatores de risco como extravasamento de bile por perfuração da vesícula biliar, presença de margens positivas e tumores de alto grau. (Concordância 97,1%)*

### Questão 8

**Qual o melhor tratamento para os tumores T1b?**

O câncer de vesícula T1a é definido como confinado à mucosa e T1b como câncer confinado à muscular da mucosa. Uma análise univariada mostrou que a profundidade da invasão (T1a vs. T1b), diferenciação tumoral histopatológica e margens cirúrgicas (R0 vs. R1/R2) foram fatores prognósticos significantes. Para pacientes com tumor T1b, análise multivariada revelou que ressecção R1/R2 ( $p=0,017$ ) e metástase linfonodal ( $p=0,001$ ) são preditores significantes de mal prognóstico. Em uma revisão sistemática de câncer de vesícula T1, metástase linfonodal esteve presente em aproximadamente 11% dos casos e a recorrência foi de 9,3%. Este índice de recorrência mais elevado em pacientes com câncer de vesícula T1b foi nos submetidos apenas à colecistectomia laparoscópica. A sobrevida em um ano cai para 50% para tumores T1b que não foram submetidos à operação radical. Lee et al.<sup>28</sup> observaram que pacientes com tumores estadiamento T1b que foram submetidos à operação radical apresentaram significante melhor prognóstico quando comparado àqueles submetidos à simples colecistectomia. Entretanto, em um estudo multicêntrico internacional realizado por Kim et al.<sup>25</sup> observou que a simples colecistectomia mostrou resultados similares de recorrência e sobrevida quando comparados com a cirurgia radical para tumores T1b<sup>44,45</sup>. Yoon et al.<sup>45</sup> mostraram que quando metástase linfonodal ocorre, a colecistectomia radical apresenta melhor prognóstico quando comparado com a simples colecistectomia. A sobrevida global em cinco anos da simples colecistectomia e da colecistectomia radical foi de 88,8% e 93,3% respectivamente, mas a diferença não foi

significante ( $p=0,521$ ). Entretanto, a recorrência ocorreu em 11,1% dos pacientes, todos do grupo da colecistectomia simples<sup>25,28,44,45</sup>.

#### Recomendação

*A ressecção R0 representa o mais forte fator prognóstico de resultado em longo prazo e a única chance de cura em pacientes com câncer de vesícula biliar. A colecistectomia radical com linfadenectomia deve ser recomendada para pacientes com câncer de vesícula T1b que não apresentam risco elevado para desenvolver complicações pós-operatórias. (Concordância 97,1%)*

#### Questão 9

##### O ducto cístico deve ser avaliado de rotina?

A ressecção da via biliar extra-hepática não deve ser realizada de rotina durante operação radical para câncer incidental da vesícula biliar. Em estudos recentes tem sido observado que a ressecção da via biliar extra-hepática aumenta a morbidade perioperatória e não está associada com o aumento da sobrevida em longo prazo em pacientes com a margem do ducto cístico negativa. A ressecção da via biliar extra-hepática é útil como operação padrão para tumores envolvendo (macroscopicamente ou microscopicamente) o colo e/ou o ducto cístico da vesícula biliar. Pawlik et al.<sup>34</sup> observaram que pacientes com margem do ducto cístico positiva são significativamente mais prováveis de apresentar doença residual ou câncer adicional na via biliar extra-hepática (42% vs. 4.3%).<sup>34</sup> Em pacientes com CIVB a margem do ducto cístico positiva é um forte e independente preditor de pior sobrevida global mesmo se nenhum câncer residual for identificado. Portanto, a avaliação da margem do ducto cístico deve ser relatada para todos os pacientes com câncer incidental da vesícula biliar. Uma margem positiva garante pronta consideração para clareamento do coto do ducto cístico e ressecção da via biliar extra-hepática para alcançar margens negativas e um resultado oncológico satisfatório<sup>34,38,41</sup>.

#### Recomendação

*A determinação do envolvimento da margem do ducto cístico é fator importante no processo de tomada de decisões cirúrgicas subsequentes, especialmente em câncer da vesícula localizada no infundíbulo. Este procedimento pode ajudar a determinar a necessidade para estender a ressecção do ducto biliar e deve ser avaliado de rotina. A biópsia de congelação intraoperatória do coto do ducto cístico é mandatória em tumores localizados no infundíbulo e/ou no ducto cístico. (Concordância 100%)*

#### Questão 10

##### É necessária a biópsia de rotina do linfonodo 16b1 no manuseio do carcinoma incidental da vesícula biliar?

No câncer da vesícula biliar o envolvimento do linfonodo inter-cavaoárdico (16b1) representa doença avançada e com pior prognóstico, equivalente a metástase distante. O envolvimento do linfonodo 16b1 representa entre 19-38% de todos os pacientes com câncer da vesícula biliar. Uma avaliação acurada pré-operatória é primordial para aperfeiçoar o manuseio de pacientes com câncer da vesícula biliar. A biópsia de congelação intraoperatória desse linfonodo tem sido proposta<sup>5,31,42</sup>. Entretanto o impacto prognóstico dessa metástase está ainda em discussão e algumas séries não consideram a metástase para o linfonodo 16b1 como contraindicação para a ressecção radical. O envolvimento do linfonodo 16b1 ocorre em aproximadamente 19% de pacientes com câncer de vesícula biliar pT2-pT3. De acordo com alguns estudos, não foi evidenciada diferença significativa na sobrevida global entre pacientes com e sem envolvimento metastático do linfonodo 16b1. A razão para esta variação nos resultados de sobrevida relatada em pacientes com linfonodo 16b1 positivo poderia ser devido às diferenças na via de disseminação linfática. Um pequeno grupo de pacientes com metástase que pulam estádios nodais para o 16b1 sem significante linfadenopatia em

outras estações poderiam se beneficiar da operação radical. A ecoendoscopia pré-operatória guiada por agulha do linfonodo 16b1 poderia detectar o envolvimento linfonodal metastático e potencialmente evitar ressecção não curativa em pacientes com extensa linfadenopatia regional. Agarwal et al.<sup>5</sup> observaram que a incidência do linfonodo 16b1 positivo foi maior em pacientes com câncer de vesícula localmente avançado, icterícia e aumento pré-operatório dos níveis de marcadores tumorais. Nestes casos as considerações deveriam se basear na possibilidade ou não de ressecção R0<sup>5,31,42</sup>.

#### Recomendação

*No câncer da vesícula biliar, o envolvimento do linfonodo para-aórtico (16b1) representa doença avançada com mal prognóstico e tem sido considerado como doença metastática (M1). A biópsia de congelação de rotina do linfonodo 16b1 no manuseio do câncer incidental da vesícula biliar é recomendada durante a reoperação do câncer de vesícula biliar para adequado estadiamento e determinação do prognóstico oncológico. Metástase isolada do linfonodo 16b1 sem significante linfadenopatia regional ou outros fatores prognósticos adversos pode não ser contraindicação para operação radical. (Concordância 94,2%)*

#### Questão 11

##### Qual deve ser a extensão adequada da ressecção hepática? Ressecção do leito da vesícula, hepatectomia dos segmentos IVb e V ou hepatectomia estendida?

A extensão da invasão através da parede da vesícula biliar determina o padrão do tratamento cirúrgico do câncer da vesícula biliar. Pacientes com câncer estadio T2 (pT2) e sem metástase à distância deveriam sempre ser considerados para ressecção radical. O prognóstico dos pT2 tratados com simples colecistectomia é ruim, e a ressecção hepática e linfadenectomia regional são sempre necessárias. Hepatectomia para câncer de vesícula pT2 é sempre aconselhada pois proporciona adequada margem livre de tumor no leito da vesícula biliar<sup>6,23,42</sup>. A sobrevida em cinco anos para tumores pT1 é 85,9%, enquanto o prognóstico para câncer de vesícula pT3 e pT4 é 19,2% e 14,1% em cinco anos, respectivamente. A ressecção hepática está indicada, pois o foco do tumor pode ser encontrado em até 2 cm longe da margem do tumor primário. Em um estudo da drenagem venosa da vesícula biliar, veia foi encontrada perfurando o leito da vesícula biliar para perfundir os segmentos S4b e S5 em 37% e 52%, respectivamente. Entretanto, um estudo conduzido em 2005 pela Sociedade Japonesa de Cirurgia Biliar incluindo 293 pacientes com câncer de vesícula biliar pT2, não revelou diferença nos índices de sobrevida entre o grupo com ressecção do leito da vesícula e o grupo da ressecção dos segmentos S4b/S5. Além disto, foi observado que o local da metástase hepática/recorrência não estava confinado aos segmentos 4b/5. No presente estudo eles observaram que a metástase linfonodal poderia fortemente afetar o prognóstico de pacientes com câncer da vesícula biliar e revelou que a extensão da hepatectomia não deveria ser considerada como fator prognóstico uma vez que a ressecção R0 seja alcançada<sup>6,23,42</sup>.

#### Recomendação

*Para tumores Tis e T1a nenhuma ressecção adicional é necessária. Para os T1b ou estágio superior, a ressecção hepática adicional está indicada uma vez que o paciente esteja apto para a operação. A ressecção do leito da vesícula biliar e a ressecção dos segmentos IVb e V são procedimentos oncológicos aceitáveis desde que a margem R0 seja alcançada. A ressecção hepática estendida é geralmente necessária em pacientes com tumores localmente avançados com envolvimento biliar e vascular para alcançar margem R0. Se a ressecção R0 for alcançada, grandes hepatectomias não são superiores às ressecções não anatômicas do leito da vesícula biliar com parte dos segmentos IVb e V, e está associada à maior morbidade. (Concordância 100%)*

#### Questão 12

### Qual deve ser a extensão ideal da linfadenectomia?

A ressecção oncológica estendida permanece como o único tratamento efetivo e potencialmente curativo para o câncer da vesícula biliar. Mais do que isso, o mais importante fator preditor de sobrevida é o estado dos linfonodos e pior sobrevida tem sido observada em pacientes com linfonodos positivos. Da mesma forma, o envolvimento de linfonodos regionais em tumores T2 ocorre em 19-62% e tumores T3/T4 em 78-85%. O envolvimento de linfonodos N2 ocorre em 18-36% em tumores T2 e 42-71% em tumores T3-T4. Portanto adequado estadiamento linfonodal deve incluir avaliação intraoperatória de linfonodos regionais suspeitos e estudo do linfonodo intercavaoártrico. Os linfonodos cístico e pericoledociano são os linfonodos mais comumente envolvidos. Pacientes com linfonodo inter-cavaoártrico comprometido podem não se beneficiar da ressecção radical. Para doença T2-T4, a retirada de no mínimo seis linfonodos é recomendada e inclui os linfonodos N1 (cístico, pericoledociano, hilar e do ligamento hepatoduodenal), e N2 (peripancreático, periportal, periductal e da artéria hepática comum). Uma vez que a qualidade da linfadenectomia e a biologia tumoral têm sido demonstradas como importantes fatores prognósticos, o coeficiente linfonodal tem sido avaliado como um importante preditor de sobrevida após a operação. Neste caso, a dissecação além dos linfonodos portais deve ser considerada<sup>1,26,39,40,43</sup>.

#### Recomendação

*Para doença T2-T4 a linfadenectomia "padrão" requer a retirada de pelo menos seis linfonodos e incluem N1 (cístico 12c, pericoledociano 12b, hilar 12h, artéria hepática própria 12a), e N2 (peripancreático 13a, periportal 12p, periductal e artéria hepática comum). A esquelização da artéria hepática, veia porta e ducto biliar é recomendada. Doença linfonodal distante como celiaca, mesentérica superior e para-aórtica devem ser consideradas como doença M1 e a retirada destes linfonodos não está associada com melhora da sobrevida. (Concordância 97,1%)*

#### Questão 13

##### Quando ressecar a via biliar comum?

Durante a reoperação, após a colecistectomia, avaliação do ducto cístico é de fundamental importância. Uma vez confirmado positivo para malignidade, a ressecção do ducto hepático comum associada à hepaticojejunostomia em Y-de-Roux é recomendada para clarear a margem cirúrgica. Alguns autores sugerem ressecção da via biliar se o coto do ducto cístico não puder ser identificado e em pacientes jovens selecionados com má junção pancreatobiliar. Em câncer de vesícula biliar com a presença de invasão perineural, a ressecção da via biliar extra-hepática pode apresentar significativamente melhor sobrevida que aqueles sem ressecção da via biliar extra-hepática<sup>12,18,27</sup>. O principal achado desta revisão é que a ressecção da via biliar extra-hepática não evita a recorrência locoregional, mas pode ser curativa em casos selecionados. A colecistectomia radical com ressecção da via biliar extra-hepática é útil como operação padrão para tumores envolvendo (macroscopicamente ou microscopicamente) o colo da vesícula biliar ou o ducto cístico. Em todos os outros casos, a capacidade para alcançar ressecção R0, a presença de metástase à distância, a extensão da ressecção do ducto biliar extra-hepático, o estado do envolvimento linfonodal e a morbidade pós-operatória devem guiar a estratégia cirúrgica<sup>12,18,27</sup>.

Um estudo recente da Sociedade Japonesa de Cirurgia Biliar mostrou que não houve benefício na sobrevida global em pacientes que são submetidos à ressecção da via biliar comum de rotina. Eles concluem que a ressecção da via biliar extra-hepática poderia ser desnecessária em câncer avançado da vesícula biliar sem infiltração direta do ligamento hepatoduodenal e do ducto cístico. Na ressecção do câncer da vesícula biliar, a

maioria das recorrências é por metástases à distância e não por recorrência local<sup>12,18,27</sup>. O potencial efeito adverso da ressecção da via biliar extra-hepática é a anastomose bilioentérica que está associada com maior tempo operatório e de permanência hospitalar, além de necessitar de mais transfusão sanguínea. Estes fatores estão associados significativamente a maior ocorrência de complicações pós-operatórias<sup>12,18,27</sup>.

#### Recomendação

*A ressecção da via biliar comum está indicada apenas em casos quando é necessária para clarear a margem positiva do ducto cístico no momento da ressecção original, em câncer de vesícula com infiltração direta do ligamento hepatoduodenal, em pacientes jovens selecionados com má junção biliopancreática e em casos com intensa fibrose pós-operatória com significativa linfadenopatia do ligamento hepatoduodenal para facilitar adequada linfadenectomia. A ressecção da via biliar principal de rotina não está indicada nem recomendada uma vez que aumenta a morbidade pós-operatória, não aumenta o número de linfonodos removidos e não está associada com melhora da sobrevida global. (Concordância 97,1%)*

#### Questão 14

##### O tratamento radical do câncer da vesícula biliar através da cirurgia minimamente invasiva é factível?

A abordagem minimamente invasiva para o câncer da vesícula biliar envolve diversos procedimentos complexos como hepatectomia, linfadenectomia do ligamento hepatoduodenal e anastomose bilioentérica. Além da capacidade técnica, o outro componente de colecistectomia radical laparoscópica é se os resultados oncológicos em longo prazo são similares aos que são observados no procedimento aberto. A linfadenectomia laparoscópica pode ser capaz de retirar quantidade de linfonodos comparável ao do procedimento aberto. Uma melhor magnificação na abordagem minimamente invasiva pode levar à linfadenectomia adequada a fim de obter ressecção R0. A abordagem laparoscópica ou robótica pode ser realizada em pacientes com tumores estadiado T1b-T3 com envolvimento do fígado e via biliar<sup>5,15,22,35</sup>. A ressecção em cunha do leito da vesícula, hepatectomia dos segmentos IVb e V ou mesmo ressecção hepática estendida não pode ser considerada limitação real para o tratamento por operação minimamente invasiva. Em contraste, para realizar a ressecção da via biliar e anastomose bilioentérica, se necessário, pode representar dificuldade técnica<sup>5,15,22,35</sup>.

#### Recomendação

*A literatura atual sugere que em centros especializados em cirurgia hepatopancreatobiliar minimamente invasiva, a colecistectomia radical laparoscópica ou robótica é segura e factível com resultados oncológicos similares quando comparados com a abordagem aberta. Na abordagem laparoscópica ou robótica, a experiência em realizar linfadenectomia para obter ressecção R0, ressecção hepática e anastomose bilioentérica são necessários. Estudos multicêntricos, randomizados e controlados são necessários para avaliar objetivamente a eficácia clínica da abordagem minimamente invasiva para o tratamento do câncer da vesícula biliar. (Concordância 97,1%)*

#### Questão 15

##### A ressecção dos portais de rotina é mandatória?

A recorrência nos locais dos portais é uma grande preocupação e tem sido observada em 14-25% dos pacientes com doença T2-T4 dentro de 6-10 meses. O possível mecanismo responsável por recorrência nos portais incluem teorias como contaminação direta durante a retirada da peça cirúrgica ou instrumentos contaminados, contaminação devido ao vazamento de gás através dos trocarteres, disseminação hematogênica e

## CONCLUSÕES

Foi possível preparar recomendações seguras como guia para carcinoma incidental da vesícula biliar, destacando os mais frequentes tópicos do trabalho diário do cirurgião do aparelho digestivo e hepatopancreatobiliar.

## AFILIAÇÃO

Trabalho realizado no <sup>1</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil; <sup>2</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Federal University of Maranhão, São Luis, Brazil; <sup>3</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Govind Ballabh Pant Hospital, New Delhi, India; <sup>5</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Nouvel Hopital Civil, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>6</sup>Department of Hepatopancreatobiliary and Transplant Surgery, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>7</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil; <sup>8</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>9</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; <sup>10</sup>Department of General Surgery, Mater Dei Hospital, Belo Horizonte, Brazil; <sup>11</sup>Department of Oncology Surgery, Mãe de Deus Hospital, Porto Alegre, Brazil; <sup>12</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Hospital Walter Cantídio, Fortaleza, Brazil; <sup>13</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Hospital Albert Einstein, São Paulo, Brazil; <sup>14</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>15</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Hospital São Rafael, Salvador, Brazil; <sup>16</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Hospital Santa Catarina, Blumenau, Brazil; <sup>17</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brazil; <sup>18</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Santa Casa de Belo Horizonte, Brazil; <sup>19</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Hospital NS das Graças, Curitiba, Brazil; <sup>20</sup>Department of Oncology Surgery, Hospital São Vicente, Curitiba, Brazil; <sup>21</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Hospital Sírio-Libanês, Brasília, Brazil; <sup>22</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Ipanema Hospital, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>23</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Santo Amaro University, São Paulo, Brazil; <sup>24</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; <sup>25</sup>Department of Gastrointestinal Oncology, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brazil; <sup>26</sup>Department of Hepatopancreatobiliary and Oncology Surgery, Tata Memorial Hospital, Mumbai, India; <sup>27</sup>Department of Gastrointestinal Oncology, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brazil; <sup>28</sup>Department of Gastrointestinal Oncology, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; <sup>29</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Universidade Católica, Santiago, Chile; <sup>30</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Johannesburg, South Africa.

## REFERÊNCIAS

1. Aloia TA, Jarufe N, Javle M, Maithel SK, Roa JC, Adsay V, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement. HPB (Oxford). 2015;17:681-90.
2. Agarwal AK, Kalayarsan R, Singh S, Javed A, Sakhuja P. All cholecystectomy specimens must be sent for histopathology to detect inapparent gallbladder cancer. HPB 2012;14:269-73.
3. Agarwal AK, Kalayarsan R, Javed A, Gupta N, Nag HH. The role of staging laparoscopy in primary gall bladder cancer – An analysis of 409 patients: A prospective study to evaluate the role of staging laparoscopy in the management of gallbladder cancer. Ann Surg 2013;258:318-23.
4. Agarwal AK, Kalayarsan R, Javed A, Sakhuja P. Role of routine 16b1 lymph node biopsy in the management of gallbladder cancer: an analysis. HPB 2014;16: 229-34.
5. Agarwal AK, Javed A, Kalayarsan R, Sakhuja P. Minimally invasive versus the conventional open surgical approach of a radical cholecystectomy for gallbladder cancer: a retrospective comparative study. HPB 2015;17:536-41

mudanças na resposta imune do paciente<sup>14,17,30</sup>. A recorrência nos portais representa doença disseminada que pode não se beneficiar da ressecção cirúrgica. A ressecção dos portais não esteve associada com melhora na sobrevida global quando comparada com a não ressecção. O uso de sacos de plástico para retirada da vesícula não exclui o risco de recorrência da doença nos portais. Todos os pacientes com metástase nos portais apresentam doença T2 ou T3 e a maioria dos pacientes está com carcinomatose peritoneal no momento da operação. A incidência de aproximadamente 15% de hérnia incisional esteve associada com a ressecção dos portais. Pacientes com recorrência da doença no local dos portais foram identificados como tendo doença residual no momento da reoperação<sup>14,17,30</sup>. O índice de sobrevida em um ano entre os pacientes com recorrência nos portais é menos de 30% e a ressecção dos portais não deve ser realizada de rotina durante o tratamento cirúrgico definitivo. A metástase hepática nos portais está comumente associada com tumores em estadios avançados, envolvimento linfonodal e carcinomatose peritoneal<sup>14,17,30</sup>. A recorrência isolada no local dos portais secundária à técnica imprópria de extração da vesícula biliar é geralmente recorrência localizada. Em pacientes com informações disponíveis de extração da vesícula biliar sem saco plástico e na ausência de doença disseminada, a ressecção dos portais deveria ser considerada durante a reoperação<sup>14,17,30</sup>.

### Recomendação

*A ressecção dos portais não está associada com melhora da sobrevida global ou redução de recorrência à distância. A maioria dos pacientes com doença recorrente no local dos portais apresenta doença residual no momento da reoperação associada com carcinomatose peritoneal. Excepcionalmente, em casos de recorrência isolada do portal devido à retirada inadequada, sem doença peritoneal, a excisão do portal pode ser considerada durante a reoperação. A ressecção dos portais está associada com maior incidência de hérnias incisionais. Ela de rotina não é recomendada. (Concordância 97,1%)*

### Questão 16

**Qual o papel da quimioterapia adjuvante ou da quimiorradioterapia no carcinoma da vesícula?**

Até o momento o único regime com benefício na sobrevida global quando comparado ao placebo em estudos randomizados de fase III em câncer de via biliar ressecado é a quimioterapia baseada na capecitabina. No estudo BILCAP apenas 18% dos pacientes apresentavam câncer de vesícula biliar com invasão muscular. Embora 38% dos pacientes apresentassem doença R1, nenhum recebeu radioterapia no estudo. Devido à falta de estudos randomizados a quimiorradioterapia adjuvante não tem sido estabelecida como o padrão de cuidado. Em um estudo prospectivo de braço único SWOG0809, os pacientes com colangiocarcinoma extra-hepático ou câncer de vesícula ressecado receberam gencitabina mais capecitabina seguido por quimiorradioterapia com capecitabina. O índice de sobrevida em dois anos foi de 56% para os pacientes do grupo de câncer de vesícula biliar. Entretanto, o verdadeiro papel da quimiorradioterapia adjuvante para câncer de vesícula biliar permanece desconhecido. Contudo, aos pacientes com câncer de vesícula biliar e margem de ressecção cirúrgica microscopicamente positiva (margem de ressecção R1/R2) pode ser oferecida quimiorradioterapia após seis meses de capecitabina adjuvante<sup>1,36,41</sup>.

### Recomendação

*Quimioterapia adjuvante deveria ser oferecida para pacientes com carcinoma incidental da vesícula ressecado. Para os com carcinoma da vesícula ressecado e margem cirúrgica microscópica positiva (margem de ressecção R1/R2) a quimiorradioterapia adjuvante seguida de quimioterapia com capecitabina ou quimioterapia adjuvante combinada com gencitabina deve ser oferecida. (Concordância 97,1%)*

6. Araida T, Higuchi R, Hamano M, Kodera Y, Takeshita N, Ota T, et al. Hepatic resection in 485 R0 pT2 and pT3 cases of advanced carcinoma of the gallbladder: results of a Japanese Society of Biliary Surgery survey—a multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16:204–15.
7. Barreto SG, Pawar S, Shah S, Talole S, Goel M, Shrikhande SV. Patterns of failure and determinants of outcomes following radical re-resection for incidental gallbladder cancer. *World J Surg* 2014;38:484–9.
8. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry EB, Corless CL, Zalupski MM, Lowy AM, et al. SWOG S0809: A phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;33:2617–22.
9. Blakely AM, Wong P, Chu P, Warner SG, Raoof M, Singh G, et al. Intraoperative bile spillage is associated with worse survival in gallbladder adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2019; 1-8.
10. Butte JM, Gonen M, Allen PJ, D'Angelica MI, Kingham TP, Fong Y et al. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB* 2011; 13: 463–72.
11. Chatelain D, Fuks D, Farges O, Attencourt C, Pruvot FR, Regimbeau JM. Pathology report assessment of incidental gallbladder carcinoma diagnosed from cholecystectomy specimens: results of a French multicentre survey. *Dig Liver Dis*. 2013;45:1056–60.
12. Choi SB1, Han HJ, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Choi SY. Surgical strategy for T2 and T3 gallbladder cancer: is extrahepatic bile duct resection always necessary? *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:1137–44
13. Ethun CG, Postlewait LM, Le N, Pawlik TM, Buettner S, Poultsides G, et al. Association of optimal time interval to re-resection for incidental gallbladder cancer with overall survival: A multi-institution analysis from the US extrahepatic biliary malignancy consortium. *JAMA Surg* 2017;152:143-9.
14. Ethun CG, Postlewait LM, Le N, Pawlik TM, Poultsides G, Tran T, et al. Routine port-site excision in incidentally discovered gallbladder cancer is not associated with improved survival: A multi-institution analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *J Surg Oncol* 2017;115:805-11.
15. Feng JW, Yang XH, Liu CW, Wu BQ, Sun DL, Chen XM, et al. Comparison of laparoscopic and open approach in treating gallbladder cancer. *J Surg Res* 2019;234: 269–76
16. Firat YD, Idiz UO, Cakir C, Yardimci E, Yazici P, Bektasoglu H, et al. Prospective multi-center study of surgeon's assessment of the gallbladder compared to histopathological examination to detect incidental malignancy. *Langenbecks Arch Surg* 2019.
17. Fuks D, Regimbeau JM, Pessaux P, Bachellier P, Raventos A, Manton G, et al. Is port-site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *J Visc Surg* 2013;150:277–84.
18. Gavriilidis P, Askari A, Azoulay D. To resect or not to resect extrahepatic bile duct in gallbladder cancer? *J Clin Med Res*. 2017;9:81-91.
19. Goel M, Tamhankar A, Rangarajan V, Patkar S, Ramadwar M, Shrikhande SV. Role of PET CT scan in redefining treatment of incidental gall bladder carcinoma. *J Surg Oncol* 2016;113:652-8
20. Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P, Carrère N, Sibert A, Vilgrain V. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers : laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg Endosc* 2006;20:721-5.
21. Goetze TO, Paolucci V. Use of retrieval bags in incidental gallbladder cancer cases. *World J Surg* 2009;33: 2161-5.
22. Han HS, Yoon YS, Agarwal AK, Belli G, Itano O, Gumbs AA, et al. Laparoscopic surgery for gallbladder cancer: An Expert Consensus Statement. *Dig Surg*. 2019;36:1-6.
23. Horiguchi A, Miyakawa S, Ishihara S, Miyazaki M, Ohtsuka M, Shimizu H, et al. Gallbladder bed resection or hepatectomy of segments 4a and 5 for pT2 gallbladder carcinoma: analysis of Japanese registration cases by the study group for biliary surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:518-24.
24. Ito H, Ito K, D'Angelica M, Gonen M, Klimstra D, Allen P, DeMatteo RP, et al. Accurate staging for gallbladder cancer: implications for surgical therapy and pathological assessment. *Ann Surg* 2011;254:320-5.
25. Kim HS, Park JW, Kim H, Han Y, Kwon W, Kim SW, et al. Optimal surgical treatment in patient with T1b gallbladder cancer: An international multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 533-43.
26. Kishi Y, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Shimada K. Extent of lymph node dissection in patients with gallbladder cancer. *Br J Surg*. 2018;105:1658-64.
27. Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, Sakoda M, Iino S, Kawasaki Y, et al. Indication of extrahepatic bile duct resection for gallbladder cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2018 ;403:45-51.
28. Lee SE, Jang JY, Kim SW, Han HS, Kim HJ, Yun SS et al. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: a nationwide multicenter survey in South Korea. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3654–60.
29. Lundgren L, Muszynska C, Ros A, Persson G, Gimm O, Valter Let al. Are incidental gallbladder cancers missed with a selective approach of gallbladder histology at cholecystectomy? *World J Surg* 2018; 42: 1092–1099.
30. Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, Kuk D, Gonen M, Fong Y, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *Ann Surg Oncol* 2012;19:409-17.
31. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N et al. Is para-aortic lymph node metastasis a contraindication for radical resection in biliary carcinoma? *World J Surg* 2011;35:1085–93.
32. Muszynska C, Lundgren L, Lindell G, Andersson R, Nilsson J, Sandstrom P, Andersson B. Predictors of incidental gallbladder cancer in patients undergoing cholecystectomy for benign gallbladder disease: Results from a population-based gallstone surgery registry. *Surgery* 2017.
33. Patel K, Dajani K, Iype S, Chatzizacharias NA, Vickramarajah S, Singh P, et al. Incidental non-benign gallbladder histopathology after cholecystectomy in an United Kingdom population: Need for routine histological analysis? *World J Gastrointest Surg* 2016;8:685-92.
34. Pawlik TM, Gleisner AL, Vignano L, Kooby DA, Bauer TW, Frilling A, Adams RB, Staley CA, Trindade EN, Schulick RD, Choti MA, Capussotti L. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1478-86.
35. Piccolo G, Ratti F, Cipriani F, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti L. Totally laparoscopic radical cholecystectomy for gallbladder cancer: A single center experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2019;29:741-746.
36. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:663-73.
37. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Number of positive lymph nodes independently determines the prognosis after resection in patients with gallbladder carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1831–40.
38. Shindoh J, Aretxabala X, Aloia TA, Roa JC, Roa I, Zimmiti G. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer. An international multicenter study. *Ann Surg* 2015;261:733–9.
39. Shirai Y, Sakata J, Wakai T, Ohashi T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Assessment of lymph node status in gallbladder cancer: location, number, or ratio of positive nodes. *World J Surg Oncol* 2012; 10:87.
40. Shirai Y, Wakai T, Sakata J, Hatakeyama K. Regional lymphadenectomy for gallbladder cancer: Rational extent, technical details, and patient outcomes. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(22):2775–83.
41. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37:1015-27.
42. Søreide K, Guest RV, Harrison EM, Kendall TJ, Garden OJ, Wigmore SJ. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *Br J Surg* 2019; 106: 32–45.
43. Vega EA, Vinuela E, Yamashita S, Sanhuesa M, Cavada G, Diaz C, et al. Extended lymphadenectomy is required for incidental gallbladder cancer independent of cystic duct lymph node status. *J Gastrointest Surg* 2018;22:43-51.
44. Watson H, Dasari B, Wyatt J, Hidalgo E, Prasad R, Lodge P, Toogood G. Does a second resection provide a survival benefit in patients diagnosed with incidental T1b/T2 gallbladder cancer following cholecystectomy? *HPB* 2017;19:104-7
45. Yoon JH, Lee YJ, Kim SC, Lee JH, Song KB, Hwang JW, Lee JW, Lee DJ, Park KM. What is the better choice for T1b gallbladder cancer: simple versus extended cholecystectomy. *World J Surg* 2014;38:3222-7.