



KAREHN LUANA ROSA RIBEIRO

**CAMPOS DE TRATAMENTO TUMORAL (TTFIELDS) E BIOMARCADORES NO
CÂNCER DE VIAS BILIARES: PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E
PROGNÓSTICAS**

Cuiába/MT

2026

KAREHN LUANA ROSA RIBEIRO

**CAMPOS DE TRATAMENTO TUMORAL (TTFIELDS) E BIOMARCADORES NO
CÂNCER DE VIAS BILIARES: PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E
PROGNÓSTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido à apreciação da Banca
Avaliadora do Curso de Biomedicina, da
Faculdade Fasipe, em cumprimento às
exigências para obtenção do grau de
Bacharel em Biomedicina

Orientador: Profº Esp.
Wdisson Cleber da Costa Fontes.

Cuiabá/MT

2026

APÊNDICE IV

CAMPOS DE TRATAMENTO TUMORAL (TTFIELDS) E BIOMARCADORES NO CÂNCER DE VIAS BILIARES: PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E PROGNÓSTICAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIFE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

Professor Orientador: Profº Esp. Wdisson Cleber da Costa
Fontes Departamento de
Biomedicina – FASIFE

Professor (a) Avaliador(a):
Departamento de Biomedicina – FASIFE

Professor (a) Avaliador(a): Prof.
Departamento de Biomedicina – FASIFE

Profº. Michell Charles de Souza Costa
Coordenador do Curso de Biomedicina
FASIFE – Faculdade CPA

PROTOCOLO DE ENTREGA DA VERSÃO FINAL

Eu **Wdisson Cleber da Costa Fontes**, orientador(a), pelo presente termo declaro ter feito a devida revisão do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “**Campos de tratamento tumoral (tffields) e biomarcadores no câncer de vias biliares**” de autoria do(a) Graduando(a), , do(a) qual fui orientador(a) e certifiquei de que todas as orientações, sugestões e necessidades de correções feitas pela Banca Examinadora da Defesa foram acatadas e cumpridas.

Sendo assim, o texto está pronto para ser entregue à Coordenação de Curso de Biomedicina conforme previsto no Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso.

Cuiabá-MT, de 2026.

Wdisson Cleber da Costa Fontes

Assinado pelo Orientador

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos pacientes que enfrentam o câncer de vias biliares com coragem e esperança, sendo fonte de inspiração para a busca por tratamentos mais eficazes e novas perspectivas terapêuticas. Aos profissionais da saúde e pesquisadores, deixo meu reconhecimento pela dedicação incansável ao avanço da ciência, especialmente ao desenvolvimento de terapias inovadoras, como os TTFields e o estudo de biomarcadores. À minha família, pelo amor, apoio e incentivo constante durante essa trajetória.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder força, sabedoria e perseverança para superar cada desafio ao longo desta caminhada. À minha família, pelo amor, apoio incondicional e incentivo constante, por estarem ao meu lado em todos os momentos e por acreditarem em mim mesmo diante das dificuldades.

Aos meus professores e orientadores, pela dedicação, paciência e pelos valiosos ensinamentos, que foram essenciais para a construção deste trabalho e para meu crescimento acadêmico e profissional.

Aos amigos e colegas, pelo companheirismo, apoio e palavras de motivação durante essa trajetória.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

EPÍGRAFE

*“A ciência de hoje é a tecnologia de
amanhã.”*
Isaac Asimov

RIBEIRO , Karehn Luana Rosa.**CAMPOS DE TRATAMENTO TUMORAL (TTFIELDS) E BIOMARCADORES NO CÂNCER DE VIAS BILIARES**,2026. 42 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade Fasipe CPA.

RESUMO

O câncer de vias biliares é uma neoplasia agressiva, de difícil diagnóstico e frequentemente identificada em estágios avançados, o que limita as possibilidades terapêuticas e contribui para prognóstico desfavorável. Diante desse cenário, esta pesquisa teve como objetivo analisar o potencial dos Campos de Tratamento Tumoral (TTFields) e o papel dos biomarcadores moleculares e imunogênicos na resposta terapêutica e no prognóstico do câncer de vias biliares. O estudo foi desenvolvido por meio de revisão bibliográfica, com abordagem qualitativa e descritiva, utilizando artigos científicos, revisões, estudos pré-clínicos, ensaios clínicos e diretrizes relacionados ao tema. A literatura analisada demonstrou que os TTFields atuam por meio de campos elétricos alternados capazes de interferir na divisão celular tumoral, comprometer o fuso mitótico, reduzir a proliferação celular e induzir morte celular. Também foi observado que essa tecnologia pode favorecer a morte celular imunogênica, marcada pela liberação de biomarcadores como calreticulina, ATP e HMGB1, contribuindo para maior ativação da resposta imune antitumoral. Além disso, biomarcadores como FGFR2, IDH1/IDH2, HER2, TP53, ARID1A, BAP1, PD-L1 e CA 19-9 mostraram-se importantes para compreender a heterogeneidade molecular do tumor, orientar terapias-alvo e auxiliar na avaliação prognóstica. Conclui-se que a integração entre TTFields, biomarcadores e medicina de precisão representa uma perspectiva promissora para o manejo do câncer de vias biliares, embora ainda sejam necessários estudos clínicos mais amplos para validar sua eficácia, definir protocolos seguros e identificar os pacientes com maior probabilidade de resposta terapêutica.

Palavras- chaves: Biomarcadores moleculares; Câncer de vias biliares; Campos de Tratamento Tumoral; Medicina de precisão; Morte celular imunogênica.

RIBEIRO, Karehn Luana Rosa. **TUMOR TREATMENT FIELDS (TTFIELDS) AND BIOMARKERS IN BILIARY TRACT CANCER**, 2026. 42 pages. Course Completion Paper – Fasipe CPA Faculty.

ABSTRACT

Biliary tract cancer is an aggressive neoplasm that is difficult to diagnose and is often identified at advanced stages, which limits therapeutic possibilities and contributes to an unfavorable prognosis. In this scenario, this study aimed to analyze the potential of Tumor Treating Fields (TTFields) and the role of molecular and immunogenic biomarkers in therapeutic response and prognosis in biliary tract cancer. The study was developed through a bibliographic review, with a qualitative and descriptive approach, using scientific articles, reviews, preclinical studies, clinical trials and guidelines related to the topic. The analyzed literature showed that TTFields act through alternating electric fields capable of interfering with tumor cell division, impairing the mitotic spindle, reducing cell proliferation and inducing cell death. It was also observed that this technology may promote immunogenic cell death, marked by the release of biomarkers such as calreticulin, ATP and HMGB1, contributing to greater activation of the antitumor immune response. In addition, biomarkers such as FGFR2, IDH1/IDH2, HER2, TP53, ARID1A, BAP1, PD-L1 and CA 19-9 were shown to be important for understanding tumor molecular heterogeneity, guiding targeted therapies and assisting prognostic evaluation. It is concluded that the integration of TTFields, biomarkers and precision medicine represents a promising perspective for the management of biliary tract cancer, although broader clinical studies are still needed to validate its efficacy, define safe protocols and identify patients with greater probability of therapeutic response.

Keywords: Biliary tract cancer; Immunogenic cell death; Molecular biomarkers; Precision medicine; Tumor Treating Fields.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIM2 – Absent in Melanoma 2

ARID1A – AT-Rich Interaction Domain 1A

ATP – Adenosina Trifosfato

BAP1 – BRCA1 Associated Protein 1

CA 19-9 – Antígeno Carboidrato 19-9

CD8⁺ – Linfócitos T Citotóxicos

cGAS – Cyclic GMP-AMP Synthase

CRT – Calreticulina

CVB – Câncer de Vias Biliares

DAMPs – Damage-Associated Molecular Patterns (Padrões Moleculares Associados a Dano)

DCs – Células Dendríticas

ECOG/PS – Eastern Cooperative Oncology Group / Performance Status

FGFR2 – Fibroblast Growth Factor Receptor 2

HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HIF-1 α – Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha

HMGB1 – High Mobility Group Box 1

ICD – Immunogenic Cell Death (Morte Celular Imunogênica)

IDH1 – Isocitrate Dehydrogenase 1

IFN-I – Interferon Tipo I

iCCA – Colangiocarcinoma Intra-hepático

KRAS – Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene

NGS – Next-Generation Sequencing (Sequenciamento de Nova Geração)

PD-1 – Programmed Cell Death Protein 1

PD-L1 – Programmed Death-Ligand 1

STING – Stimulator of Interferon Genes

TP53 – Tumor Protein p53

TTFIELDS – Tumor Treating Fields (Campos de Tratamento Tumoral)

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Objetivos	13
1.1.1 Geral	13
1.1.2 Específicos.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 Câncer de Vias Biliares: aspectos clínicos e terapêuticos.....	14
2.2 Campos de Tratamento Tumoral.....	15
2.3 Morte celular imunogênica	18
2.4 Biomarcadores Moleculares no CVB.....	20
2.5 Integração entre TTFields ICD e Biomarcadores no CVB.....	25
2.6 Microambiente Tumoral no CVB	27
2.7 Imunoterapia no CVB	27
2.8 Mecanismos de Resistência Terapêutica.....	28
2.9 Modelos Experimentais e Estudos Pré-clínicos	29
2.10 Ensaios Clínicos e Evidências Atuais	29
2.11 Aplicabilidade da medicina de precisão no manejo do CVB	30
2.12 Limitações, desafios e perspectivas futuras dos TTFields no CVB	31
3. METODOLOGIA	34
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	35
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
REFERÊNCIAS.....	39

1. INTRODUÇÃO

O câncer de vias biliares (CVB), que inclui os colangiocarcinomas intra-hepáticos, peri-hilares e distais, além dos tumores da vesícula biliar, constitui uma neoplasia de baixa incidência, porém altamente agressiva. Caracteriza-se por comportamento biológico heterogêneo e elevada capacidade de invasão local e disseminação metastática. Na maioria dos casos, o diagnóstico ocorre em estágios avançados da doença, o que limita significativamente as possibilidades terapêuticas curativas e contribui para um prognóstico desfavorável. Consequentemente, a sobrevida global dos pacientes permanece reduzida, frequentemente inferior a 15 meses, mesmo com o uso de esquemas quimioterápicos considerados padrão, como a combinação de gemcitabina e cisplatina (Bridgewater et al., 2016; Valle et al., 2010).

Além do diagnóstico tardio, outros fatores contribuem para o baixo sucesso terapêutico no CVB, incluindo a resistência intrínseca às terapias convencionais, a complexidade do microambiente tumoral e a diversidade molecular entre os subtipos da doença. Esses aspectos tornam o tratamento particularmente desafiador, especialmente nos casos de doença localmente avançada ou metastática, nos quais as opções disponíveis são limitadas e, muitas vezes, apenas paliativas. Nesse cenário, torna-se essencial o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que sejam mais eficazes, seletivas e capazes de atuar em diferentes níveis da biologia tumoral (HANAHA, 2011).

Nos últimos anos, avanços significativos na compreensão dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na carcinogênese têm impulsionado o surgimento de terapias inovadoras. Entre essas estratégias, destacam-se os Campos de Tratamento Tumoral (Tumor Treating Fields – TTFields), uma tecnologia emergente e não invasiva que utiliza campos elétricos alternados de baixa intensidade e frequência intermediária (entre 100 e 300 kHz) para interferir diretamente na divisão celular. Os TTFields atuam principalmente durante a mitose, desorganizando estruturas essenciais como o fuso mitótico e promovendo alterações na distribuição de organelas celulares, o que resulta em morte celular seletiva em células tumorais, preservando, em grande parte, os tecidos saudáveis adjacentes (GONG, 2017).

Essa abordagem já demonstrou eficácia clínica em outros tipos de câncer,

como glioblastoma e mesotelioma maligno, ampliando o interesse em sua aplicação em diferentes neoplasias sólidas, incluindo o CVB (Vergote et al., 2023). Estudos pré-clínicos recentes sugerem que, além dos efeitos citotóxicos diretos, os TTFields podem exercer um papel relevante na modulação do microambiente tumoral. Um dos mecanismos mais promissores associados a essa tecnologia é a indução da morte celular imunogênica (immunogenic cell death – ICD), um processo que estimula a resposta imune antitumoral (Bridgewater et al., 2016; Valle et al., 2010).

A morte celular imunogênica caracteriza-se pela liberação de sinais moleculares conhecidos como padrões moleculares associados ao dano (DAMPs), incluindo calreticulina (CRT), adenosina trifosfato (ATP) e a proteína HMGB1. Esses sinais atuam como “alertas” para o sistema imunológico, promovendo a ativação de células dendríticas e a subsequente apresentação de antígenos tumorais aos linfócitos T, potencializando a resposta imune adaptativa. Dessa forma, a indução de ICD pelos TTFields pode não apenas contribuir para a destruição direta das células tumorais, mas também favorecer um efeito imunomodulador sistêmico, aumentando a eficácia de terapias combinadas (Yue et al., 2025).

Paralelamente, a caracterização molecular do CVB tem avançado consideravelmente, permitindo a identificação de alterações genéticas e vias de sinalização relevantes para a progressão tumoral. Entre as principais alterações descritas, destacam-se mutações nos genes IDH1 e IDH2, fusões envolvendo o receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) e a superexpressão do receptor HER2. Essas alterações não apenas influenciam o comportamento biológico da doença, mas também têm implicações diretas no prognóstico e na resposta a terapias direcionadas (Yue et al., 2025).

Nesse contexto, a integração entre terapias inovadoras, como os TTFields, e a identificação de biomarcadores moleculares e imunogênicos representa uma abordagem promissora para o manejo do CVB. A estratificação dos pacientes com base em perfis moleculares específicos pode permitir a seleção mais precisa daqueles que apresentam maior probabilidade de resposta ao tratamento, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas e mais eficazes (Yue et al., 2025).

Assim, a questão central que orienta este estudo é: como os TTFields podem ser integrados ao tratamento do CVB e qual é o papel dos biomarcadores na predição da resposta terapêutica e na evolução clínica desses pacientes? A resposta

a essa problemática poderá contribuir para o avanço do conhecimento na área da oncologia translacional e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, com impacto direto na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa neoplasia.

1.1 Objetivos

1.1.1 Geral

Investigar o potencial terapêutico dos Campos de Tratamento Tumoral (TTFields) e investigar também o papel de biomarcadores moleculares e de morte celular imunogênica como preditores de resposta e prognóstico CVB.

1.1.2 Específicos

- Investigar os efeitos citotóxicos e anti-migratórios dos TTFields em linhagens celulares de CVB.
- Investigar a indução de morte celular imunogênica (ICD) pelos TTFields por meio de biomarcadores (CRT, HMGB1, ATP).
- Indentificar um perfil molecular e imunológico associado à sensibilidade potencial aos TTFields.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer de Vias Biliares: aspectos clínicos e terapêuticos

O CVB compreende um grupo de neoplasias malignas que acometem o sistema biliar, incluindo os colangiocarcinomas intra-hepáticos, peri-hilares (ou hilares) e distais, bem como os carcinomas da vesícula biliar. Trata-se de uma doença de alta complexidade clínica e biológica, caracterizada por diagnóstico tardio, agressividade local e prognóstico geralmente desfavorável (Javle et al., 2016).

O diagnóstico precoce do CVB é frequentemente dificultado pela natureza inespecífica dos sintomas iniciais, como icterícia, dor no quadrante superior direito, náuseas e perda de peso. A localização anatômica complexa do sistema biliar, próxima a estruturas vitais como o fígado e o pâncreas, também contribui para o atraso no diagnóstico e limita as possibilidades de intervenção cirúrgica curativa (Moore, 2019).

Em casos localmente avançados ou metastáticos, o tratamento padrão é a combinação de gemcitabina com cisplatina, regime estabelecido pelo ensaio clínico ABC-02, que demonstrou benefício modesto em termos de sobrevida global. Ainda assim, a média de sobrevida dos pacientes permanece inferior a 15 meses, refletindo a necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas (Valle et al., 2010).

Nos últimos anos, os avanços no conhecimento da biologia tumoral têm impulsionado o desenvolvimento de terapias inovadoras, mais seletivas e menos invasivas. Nesse contexto, destacam-se os TTFs, uma tecnologia emergente que utiliza campos elétricos alternados de baixa intensidade e frequência intermediária (100 a 300 kHz) para interferir na divisão celular mitótica. Essa abordagem tem demonstrado eficácia em diversos tipos de câncer, como glioblastoma e mesotelioma, sendo atualmente investigada em tumores do trato biliar (Vergote et al., 2023).

A heterogeneidade anatômica e molecular do CVB tem impacto direto sobre o prognóstico e a resposta ao tratamento. O colangiocarcinoma intra-hepático (iCCA), por exemplo, apresenta maior incidência de mutações com potencial terapêutico e, portanto, maior elegibilidade para terapias direcionadas. Já as formas extra-hepáticas e da vesícula biliar são mais invasivas e frequentemente associadas

a margens cirúrgicas positivas, recidiva precoce e menor sobrevida (Banales et al., 2020).

Os principais fatores prognósticos incluem o estado funcional do paciente (avaliado pelo escore ECOG/PS), a presença de metástases hepáticas ou extra-hepáticas, o comprometimento linfonodal, as margens cirúrgicas e os níveis séricos de marcadores tumorais, como o CA 19-9, amplamente utilizado no monitoramento, embora não seja um marcador específico (LAFUENTE-IBÁÑEZ DE MENDOZA et al., 2021).

Entre os desafios terapêuticos mais relevantes, destacam-se a alta taxa de recorrência, a dificuldade de ressecção completa e a resposta limitada à quimioterapia, frequentemente acompanhada de toxicidade sistêmica significativa. Esses fatores justificam a busca por estratégias terapêuticas mais individualizadas e integradas a tecnologias inovadoras (Bridgewater et al., 2023).

A caracterização molecular tem se consolidado como uma ferramenta essencial na medicina de precisão, permitindo a identificação de mutações, fusões gênicas e perfis de expressão que orientam o uso de terapias-alvo. Essa abordagem visa maximizar a eficácia terapêutica, minimizar efeitos adversos e proporcionar prognósticos mais precisos (Bridgewater et al., 2023).

Atualmente, a integração de quimioterapia, imunoterapia e novas tecnologias físicas, como os TTFields, representa uma tendência emergente na oncologia hepatobiliar. Os TTFields, por sua natureza não invasiva e seletiva, têm demonstrado potencial em ampliar a sobrevida e melhorar a resposta terapêutica, especialmente quando associados a regimes quimio ou imunoterápicos. Paralelamente, o estudo de biomarcadores moleculares e imunológicos é fundamental para identificar pacientes mais responsivos a essas novas estratégias e compreender os mecanismos de resistência (Banales et al., 2020).

Dessa forma, o CVB deve ser compreendido como uma doença multifatorial e heterogênea, cuja abordagem terapêutica requer estratificação molecular, avaliação imunológica e, possivelmente, a incorporação de tecnologias biofísicas como os TTFields. Essa combinação pode representar um novo paradigma terapêutico, com perspectivas mais promissoras de controle tumoral e prognóstico em comparação às terapias convencionais (Montal et al., 2020).

2.2 Campos de Tratamento Tumoral

Os TTFields representam uma modalidade terapêutica inovadora, não invasiva e de base biofísica, que utiliza campos elétricos alternados de baixa intensidade e frequência intermediária (entre 100 e 300 kHz) para interferir seletivamente na divisão das células tumorais. Essa tecnologia tem se mostrado promissora em tumores sólidos de difícil manejo clínico, como o glioblastoma multiforme e o mesotelioma pleural maligno, e vem sendo estudada como potencial terapia complementar em neoplasias hepato-biliares, incluindo o CVB (Kirson et al., 2007).

O mecanismo de ação dos TTFields baseia-se na interferência direta com os processos mitóticos das células neoplásicas. Durante a mitose, moléculas polarizadas como tubulina e septina se organizam para formar o fuso mitótico e o anel contrátil responsáveis pela divisão celular. A aplicação dos campos elétricos alternados induz forças de dipolo e movimentos dieletroréticos nessas moléculas, desorganizando o fuso e bloqueando o processo mitótico. Como consequência, ocorre aneuploidia, parada do ciclo celular e morte celular programada (Kirson et al., 2009).

Esse efeito é particularmente seletivo para células tumorais devido à sua alta taxa proliferativa e menor capacidade de reparo, enquanto células normais, em repouso proliferativo, são minimamente afetadas (Tamari et al., 2022). Além da interferência mitótica, estudos recentes demonstram que os TTFields também induzem alterações metabólicas e imunológicas significativas, incluindo os estudos disponíveis na literatura indicam que os TTFields podem estar associados a múltiplos mecanismos antineoplásicos (Giladi et al., 2022; Barbolini et al., 2023; Stupp et al., 2017).

Entre eles, destacam-se os danos ao DNA e o estresse de replicação, que levam à ativação de vias de reparo e à indução de apoptose. Também se observa alteração da permeabilidade das membranas celular e nuclear, favorecendo a penetração de agentes quimioterápicos e ampliando o efeito sinérgico com outras modalidades terapêuticas. Outro mecanismo descrito é a inibição da angiogênese tumoral, relacionada à redução da expressão de VEGF e HIF-1 α . Além disso, há evidências de que os TTFields modulam o microambiente imune por meio da ativação das vias cGAS–STING e AIM2, resultando na produção de interferons tipo I e no recrutamento de linfócitos T citotóxicos (CD8⁺) (Ngwa et al., 2018).

Esses efeitos combinados resultam em ação citotóxica direta e potencial anti-migratório, aspectos diretamente relacionados aos objetivos específicos deste trabalho. A interferência nos mecanismos celulares fundamentais não apenas limita o crescimento tumoral, mas também induz a morte celular imunogênica (ICD), mecanismo que favorece o reconhecimento imunológico do tumor e amplia a resposta antitumoral sistêmica (Stupp et al., 2017).

A aplicação dos TTFields na região abdominal e hepato-biliar apresenta desafios técnicos devido à heterogeneidade anatômica e condutividade variável dos tecidos (fígado, pâncreas, duodeno). Estudos de modelagem computacional tridimensional vêm sendo conduzidos para determinar a distribuição ideal do campo elétrico e otimizar a dosimetria terapêutica, garantindo a penetração eficiente dos campos nas células tumorais sem causar danos térmicos aos tecidos adjacentes (Grossman et al., 2021).

O racional biológico para o uso dos TTFields no CVB é sustentado por sua capacidade de interferir na proliferação tumoral, induzir estresse celular, aumentar a imunogenicidade e modular o microambiente tumoral, tornando-o mais favorável à ação de imunoterapias. Assim, há grande interesse em investigar os efeitos citotóxicos, anti-migratórios e imunomodulatórios dos TTFields em modelos celulares e animais de CVB, a fim de compreender os mecanismos moleculares subjacentes e identificar biomarcadores de resposta terapêutica (Giladi et al., 2022).

Além disso, o uso combinado dos TTFields com quimioterapia padrão (gencitabina e cisplatina) ou com imunoterapias baseadas em inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1/PD-L1) tem demonstrado efeitos sinérgicos em modelos experimentais, potencializando a morte celular imunogênica e o recrutamento de células T efectoras. Essas evidências reforçam o papel dos TTFields como estratégia complementar promissora no tratamento do CVB (Barbolini et al., 2023).

Os efeitos dos TTFields também estão diretamente relacionados à frequência e intensidade dos campos aplicados, sendo que diferentes tipos celulares apresentam sensibilidades distintas a determinadas faixas de frequência. Estudos demonstram que a otimização desses parâmetros é essencial para maximizar a eficácia terapêutica, uma vez que células tumorais de diferentes origens possuem propriedades dielétricas específicas que influenciam a resposta aos campos elétricos (Giladi et al., 2022).

Além disso, a orientação do campo elétrico em relação ao eixo de divisão celular exerce papel fundamental na eficácia dos TTFields. Células em mitose são particularmente vulneráveis quando o campo elétrico está alinhado com o eixo do fuso mitótico, o que potencializa a desorganização estrutural e aumenta a taxa de morte celular. Esse aspecto reforça a importância de estratégias de aplicação multidirecional dos campos, permitindo maior cobertura tumoral (Ma et al., 2021).

Outro ponto relevante refere-se à interação dos TTFields com o citoesqueleto celular. A desestabilização de microtúbulos e microfilamentos compromete não apenas a divisão celular, mas também processos como migração, invasão e adesão celular, que são fundamentais para a progressão tumoral e formação de metástases. Dessa forma, os TTFields podem exercer efeitos anti-metastáticos indiretos, reduzindo a capacidade de disseminação tumoral (Calin; Groce, 2006).

Do ponto de vista clínico, a tecnologia dos TTFields apresenta vantagens significativas, como a baixa toxicidade sistêmica e a possibilidade de uso contínuo. Diferentemente da quimioterapia convencional, que afeta tanto células tumorais quanto células normais, os TTFields apresentam maior seletividade, reduzindo efeitos adversos e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Ma et al., 2021).

2.3 Morte celular imunogênica

A morte celular imunogênica (Immunogenic Cell Death ICD) constitui uma forma particular de morte celular que, além de eliminar células tumorais, estimula o sistema imunológico a reconhecer e destruir outras células neoplásicas remanescentes. Diferente da apoptose tradicional, considerada imunologicamente silenciosa, a ICD é caracterizada pela liberação e exposição de sinais de perigo conhecidos como padrões moleculares associados a dano (Damage-Associated Molecular Patterns DAMPs), que atuam como gatilhos para ativação imune (Garg et al., 2017).

Entre os principais biomarcadores da ICD, destacam-se: Calreticulina (CRT) proteína residente do retículo endoplasmático, exposta na membrana plasmática durante o processo de morte celular, atuando como sinal de “coma-me” para as células dendríticas; AATP extracelular liberado no espaço intercelular, serve como quimioatraente e ativador de células dendríticas, promovendo a fagocitose e a

maturação dessas células; HMGB1 (High Mobility Group Box 1) proteína liberada tardiamente, que se liga aos receptores TLR4 e RAGE, estimulando a secreção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de linfócitos T (Kroemer et al., 2013).

Esses eventos resultam em um ciclo imunológico antitumoral coordenado, no qual as células dendríticas (DCs) capturam antígenos tumorais liberados pelas células moribundas, processam-nos e os apresentam aos linfócitos T CD8⁺, desencadeando uma resposta imune adaptativa de longo prazo. Assim, a ICD transforma o processo de morte celular em um evento imunologicamente ativo, promovendo a imunovigilância tumoral (Kepp et al., 2020).

Estudos recentes têm demonstrado que diversas modalidades terapêuticas como quimioterapia, radioterapia, fototerapia e terapias físicas podem induzir a ICD, dependendo da intensidade do estresse celular e do tipo de dano gerado (Ma et al., 2021). Entre essas modalidades, os Campos de Tratamento Tumoral (TTFields) têm emergido como um novo indutor físico de ICD, combinando efeitos citotóxicos, genotóxicos e imunomodulatórios (Giladi et al., 2022).

A exposição das células tumorais aos TTFields provoca estresse do retículo endoplasmático, ruptura de membranas e ativação das vias inflamatórias cGAS–STING e AIM2, levando à produção de interferons tipo I (IFN-I) e à liberação de DAMPs clássicos da ICD. Esses eventos reforçam a capacidade dos TTFields de converter tumores “frios” com baixa infiltração imune em tumores “quentes”, com microambiente imunologicamente ativo (Barbolini et al., 2023).

No contexto do CVB, a investigação da ICD e de seus biomarcadores representa uma oportunidade promissora para: identificar tumores mais suscetíveis à resposta imune; monitorar a eficácia terapêutica dos TTFields e de combinações com imunoterapias; estabelecer marcadores preditivos e prognósticos, correlacionando níveis de CRT, HMGB1 e ATP à resposta clínica e à sobrevida dos pacientes (Kepp et al., 2020).

A compreensão da ICD é fundamental para o desenvolvimento de estratégias personalizadas, nas quais os TTFields possam ser combinados a imunoterapias (como inibidores de PD-1/PD-L1) ou quimioterápicos indutores de ICD, ampliando a resposta antitumoral e a eficácia global do tratamento. Essa abordagem integrativa está diretamente relacionada aos objetivos específicos do presente trabalho, que propõe investigar os efeitos imunogênicos e citotóxicos dos TTFields no CVB (Peng et al., 2017).

Apesar dos avanços, ainda persistem desafios significativos na investigação da imunogenicidade no CVB. Entre eles, destaca-se a ausência de protocolos padronizados para a detecção clínica da morte celular imunogênica (ICD), a variabilidade intertumoral na expressão de padrões moleculares associados a dano (DAMPs) e a limitada disponibilidade de ensaios clínicos que correlacionem biomarcadores de ICD com a resposta terapêutica em tumores hepatobiliares (Kepp et al., 2020).

Tais lacunas reforçam a necessidade de estudos translacionais e pré-clínicos, capazes de validar o papel dos biomarcadores de ICD e de confirmar sua relevância como indicadores de prognóstico e resposta aos TTFields. A elucidação desses mecanismos permitirá definir melhor o perfil molecular e imunológico de pacientes potencialmente sensíveis à terapia, fortalecendo a base científica para uma oncologia personalizada e integrativa (Peng et al., 2017).

Outro aspecto relevante da ICD é sua capacidade de promover a chamada memória imunológica antitumoral. Após a ativação inicial dos linfócitos T CD8⁺, parte dessas células se diferencia em células de memória, capazes de responder de forma mais rápida e eficaz em caso de recidiva tumoral. Esse mecanismo é particularmente importante em tumores com alta taxa de recorrência, como o CV (Kepp et al., 2020).

Além disso, a eficiência da ICD depende da integridade funcional do sistema imunológico do paciente. Fatores como imunossupressão tumoral, presença de células T reguladoras (Tregs) e expressão elevada de moléculas inibitórias, como PD-L1, podem limitar a resposta imunológica gerada. Nesse contexto, a combinação da indução de ICD com imunoterapias torna-se uma estratégia altamente promissora (Kepp et al., 2020).

A interação entre DAMPs e receptores do sistema imune inato também merece destaque. O ATP extracelular, por exemplo, atua sobre receptores purinérgicos (P2X7), promovendo inflamação e recrutamento celular, enquanto o HMGB1 ativa vias dependentes de TLR4, essenciais para a apresentação antigênica eficiente. Esses mecanismos reforçam a complexidade e a importância da ICD na resposta antitumoral (Peng et al., 2017).

2.4 Biomarcadores Moleculares no CVB

O CVB é reconhecido como uma neoplasia molecularmente heterogênea,

caracterizada por subtipos com perfis genéticos, epigenéticos e imunológicos distintos. Essa diversidade explica as diferenças observadas quanto ao comportamento biológico, resposta terapêutica e prognóstico clínico. O estudo dos biomarcadores moleculares tem se tornado essencial para a estratificação de pacientes e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas, consolidando o avanço da medicina de precisão na oncologia hepatobiliar (Banales et al., 2020).

Entre as principais alterações genéticas recorrentes no CVB (Quadro 1), destacam-se mutações e fusões gênicas que afetam vias críticas do crescimento, diferenciação e metabolismo tumoral: FGFR2 (Fibroblast Growth Factor Receptor 2): presente em cerca de 10–15% dos colangiocarcinomas intra-hepáticos (iCCA), as fusões ou rearranjos desse gene resultam na ativação constitutiva da via FGFR, promovendo proliferação celular e angiogênese. Inibidores seletivos de FGFR2, como pemigatinibe e futibatinibe, já demonstraram eficácia clínica e foram aprovados para uso em pacientes com mutações específicas (Abou-Alfa et al., 2020).

Quadro 1 - Principais alterações moleculares e biomarcadores associados ao CVB

Alteração molecular / biomarcador	Frequência ou ocorrência	Mecanismo envolvido	Implicações clínicas e terapêuticas
FGFR2	Cerca de 10–15% dos colangiocarcinomas intra-hepáticos (iCCA)	Fusões ou rearranjos gênicos levam à ativação contínua da via FGFR, favorecendo proliferação celular e angiogênese.	Possibilita o uso de inibidores seletivos de FGFR2, como pemigatinibe e futibatinibe, em pacientes com alterações específicas.
IDH1/IDH2	Aproximadamente 15–20% dos iCCAs	As mutações promovem a produção do oncometabólito 2-hidroxiglutarato (2-HG), associado a alterações epigenéticas e bloqueio da diferenciação celular.	O inibidor ivosidenibe tem apresentado benefício clínico em pacientes com mutação em IDH1, com aumento da sobrevida livre de progressão.
BRAF e KRAS	Variável entre os subtipos de CVB	Ativação de vias de sinalização MAPK/ERK,	Associam-se a comportamento tumoral mais

		relacionadas ao crescimento tumoral e à resistência terapêutica.	agressivo e pior prognóstico. Inibidores de BRAF e MEK, como dabrafenibe e trametinibe, podem ser utilizados em subgrupos moleculares selecionados.
HER2 / ERBB2	Cerca de 5–10% dos carcinomas da vesícula biliar e colangiocarcinomas distais	Amplificação ou superexpressão de HER2, favorecendo sinalização proliferativa tumoral.	Abre possibilidade para terapias anti-HER2, como trastuzumabe e pertuzumabe, já utilizadas em outros tipos de câncer.
TP53, ARID1A e BAP1	Frequência variável	Alterações em genes supressores tumorais e genes ligados à remodelação da cromatina, contribuindo para instabilidade genômica.	Relacionam-se à resistência à quimioterapia e pior resposta terapêutica. Alterações em BAP1 e ARID1A podem interferir na resposta imunológica tumoral e na sensibilidade a estratégias como TTFIELDS e morte celular imunogênica.
Hipermetilação de CDKN2A e SOCS3	Biomarcador epigenético observado em diferentes perfis tumorais	A hipermetilação de promotores gênicos interfere no controle do ciclo celular e em mecanismos de evasão imune.	Pode contribuir para progressão tumoral, resistência terapêutica e avaliação do perfil molecular do tumor.
PD-L1	Expressão variável conforme o perfil tumoral	Superexpressão associada à evasão imune e à resistência tumoral.	Pode auxiliar na seleção de pacientes candidatos à imunoterapia e na avaliação da resposta terapêutica.
CA 19-9	Marcador sérico clássico no acompanhamento clínico	Marcador tumoral circulante utilizado para monitoramento da doença, embora sem especificidade diagnóstica	Útil no acompanhamento da resposta terapêutica e evolução clínica, mas deve ser interpretado em conjunto com outros exames e

		isolada.	biomarcadores.
Painéis multimodais	Integram marcadores genéticos, epigenéticos e imunológicos	Combinam diferentes tipos de biomarcadores para ampliar a precisão diagnóstica e prognóstica.	Apresentam potencial para diagnóstico precoce, estratificação molecular dos pacientes e avaliação da eficácia terapêutica.

Fonte: Elaborado com base em Abou-Alfa et al. (2020), Lowery et al. (2019), Churi et al. (2014)

IDH1/IDH2 (Isocitrate Dehydrogenase 1 e 2): mutações nesses genes ocorrem em aproximadamente 15–20% dos iCCAs, levando à produção do metabólito oncometabólico 2-hidroxiglutarato (2-HG), responsável por alterações epigenéticas que bloqueiam a diferenciação celular. O inibidor ivosidenibe tem mostrado benefícios clínicos em portadores da mutação IDH1, com aumento da sobrevida livre de progressão (Lowery et al., 2019).

BRAF e KRAS: mutações nessas vias de sinalização MAPK/ERK estão associadas a comportamento mais agressivo, resistência terapêutica e pior prognóstico. Ensaios clínicos com inibidores de BRAF (dabrafenibe) e MEK (trametinibe) têm demonstrado respostas em subgrupos moleculares selecionados (NCCN, 2023).

HER2 (ERBB2): amplificações ou superexpressão de HER2 são observadas em 5–10% dos carcinomas da vesícula biliar e em colangiocarcinomas distais, o que abre a possibilidade do uso de terapias anti-HER2 (trastuzumabe e pertuzumabe), tradicionalmente utilizadas em cânceres de mama e estômago (Gayeet al., 2021).

TP53, ARID1A e BAP1: mutações nesses genes de supressão tumoral e remodelação da cromatina estão associadas a maior instabilidade genômica e resistência à quimioterapia. A inativação de BAP1 e ARID1A, em especial, tem sido correlacionada à alteração da resposta imunológica tumoral, podendo afetar a sensibilidade aos TTFIELDS e à indução de morte celular imunogênica (ICD) (Churi et al., 2014).

Além das alterações genéticas, biomarcadores epigenéticos e proteicos também têm ganhado relevância clínica. A hipermetilação de promotores gênicos, como CDKN2A e SOCS3, influencia o ciclo celular e a evasão imune, enquanto a superexpressão de PD-L1 correlaciona-se à resistência tumoral e resposta à imunoterapia. Tais características demonstram que o perfil molecular e imunológico

é determinante na resposta terapêutica e no prognóstico dos pacientes com CVB. (Wan et al., 2017).

O CA 19-9 permanece como marcador sérico clássico no acompanhamento clínico e no monitoramento da resposta terapêutica, embora não possua especificidade diagnóstica. Em contrapartida, o uso de painéis multimodais que integram marcadores genéticos, epigenéticos e imunológicos têm mostrado resultados promissores para diagnóstico precoce e avaliação da eficácia terapêutica (Lafuente et al., 2021).

Com o avanço das tecnologias de sequenciamento de nova geração (Next-Generation Sequencing NGS), tornou-se possível a detecção simultânea de múltiplas mutações e a avaliação do perfil tumoral individualizado, o que representa um marco na oncologia de precisão. Essa abordagem permite que o tratamento do CVB seja definido não apenas pela localização anatômica do tumor, mas também pelo perfil molecular e imunológico de cada paciente, ampliando as possibilidades de terapias direcionadas e personalizadas (Bridgewater et al., 2023).

Dessa forma, a integração entre biomarcadores moleculares e imunológicos fornece subsídios fundamentais para compreender a resposta aos TTFs. Como demonstrado em estudos translacionais, genes associados à integridade genômica (TP53, BAP1, ARID1A) e à sinalização metabólica (FGFR2, IDH1) podem modular a sensibilidade celular aos TTFs, influenciando tanto os efeitos citotóxicos quanto a ICD. Além das mutações genéticas clássicas, estudos recentes têm destacado o papel dos microRNAs (miRNAs) como reguladores pós-transcricionais importantes no câncer de vias biliares. Esses pequenos RNAs não codificantes podem atuar como oncogenes ou supressores tumorais, influenciando processos como proliferação celular, apoptose e resposta terapêutica (Abou-Alfa et al., 2020).

Outro campo emergente é o uso da biópsia líquida, que permite a detecção de DNA tumoral circulante (ctDNA), exossomos e células tumorais circulantes (CTCs) no sangue periférico. Essa abordagem minimamente invasiva possibilita o monitoramento dinâmico da doença, identificação de resistência terapêutica e detecção precoce de recidiva. Adicionalmente, a análise do microambiente tumoral (TME) tem se mostrado fundamental na compreensão da progressão do CVB. A interação entre células tumorais, fibroblastos associados ao câncer (CAFs), células imunes e matriz extracelular influencia diretamente o comportamento tumoral e a resposta aos tratamentos (Abou-Alfa et al., 2020).

2.5 Integração entre TTFields ICD e Biomarcadores no CVB

O entendimento integrado entre os TTFields aICD e os biomarcadores moleculares no CVB representa uma das abordagens mais promissoras da oncologia translacional moderna. Essa integração reflete a tendência atual da medicina de precisão, que busca combinar mecanismos físicos, imunológicos e genéticos para otimizar a resposta terapêutica e melhorar o prognóstico de tumores altamente agressivos e resistentes às terapias convencionais (Banales et al., 2020).

Os TTFields, ao interferirem na mitose e na estabilidade genômica das células tumorais, desencadeiam uma sequência de eventos biofísicos e bioquímicos que podem levar à morte celular imunogênica. O estresse celular induzido pelos campos elétricos alternados resulta na externalização da calreticulina (CRT), na liberação de ATP extracelular e na emissão de HMGB1, todos biomarcadores clássicos da ICD. Esses sinais funcionam como alertas imunológicos, promovendo o recrutamento de DCs e a ativação de linfócitos T CD8⁺, o que transforma o microambiente tumoral em um local imunologicamente ativo (Giladi et al., 2022).

Ao mesmo tempo, o perfil molecular do tumor desempenha papel decisivo na sensibilidade celular aos TTFields e na amplitude da resposta imunogênica. Mutações em TP53, ARID1A e BAP1, por exemplo, estão associadas à instabilidade genômica e ao comprometimento dos mecanismos de reparo do DNA, tornando as células tumorais mais vulneráveis ao dano físico e elétrico induzido pelos TTFields (Churi et al., 2014). Por outro lado, alterações em FGFR2, IDH1 e KRAS modulam o metabolismo tumoral e a sinalização intracelular, podendo influenciar a intensidade da resposta inflamatória e imunológica associada à ICD (Lowery et al., 2019).

Essa interação entre mecanismos físicos, genéticos e imunológicos sustenta o conceito de que os TTFields podem atuar como agentes sensibilizadores, capazes de ampliar a eficácia de terapias-alvo e imunoterapias. Em modelos experimentais, a combinação dos TTFields com inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1/PD-L1) mostrou efeito sinérgico, aumentando a infiltração de linfócitos T citotóxicos e reduzindo a expressão de moléculas imunossupressoras no microambiente tumoral. Esse fenômeno reforça o potencial dos TTFields como coadjuvantes imunomodulatórios em tumores “imunologicamente frios”, como o CVB (Barbolini et al., 2023).

Além disso, o monitoramento de biomarcadores imunológicos e moleculares pode permitir a identificação precoce de pacientes responsivos aos TTFields. A detecção de altos níveis de CRT, HMGB1 e ATP, associada à expressão de PD-L1 e à presença de mutações específicas (como IDH1 ou FGFR2), pode indicar maior probabilidade de resposta terapêutica e melhor prognóstico. Essa abordagem de perfilagem molecular e imunológica combinada é essencial para consolidar a aplicação dos TTFields dentro de um contexto de medicina personalizada (Kepp et al., 2020).

Do ponto de vista translacional, o uso dos TTFields pode também modificar o microambiente tumoral ao induzir liberação de citocinas inflamatórias e aumento da permeabilidade vascular, facilitando a penetração de agentes quimioterápicos e imunomoduladores. Essa característica sugere que a integração de TTFields com nanotecnologias e terapias celulares avançadas, como as células CAR-T, pode potencializar a eliminação tumoral direcionada, explorando simultaneamente mecanismos biofísicos e imunológicos (Fava; Marconi, 2019).

A convergência entre TTFields, ICD e biomarcadores moleculares representa, portanto, uma abordagem multidimensional e integrada no tratamento do CVB. Essa sinergia possibilita o reposicionamento dos TTFields não apenas como uma terapia física local, mas também como um indutor sistêmico de imunidade antitumoral. Tal integração contribui diretamente para os objetivos específicos deste estudo, que visam investigar os efeitos citotóxicos e anti-migratórios dos TTFields, avaliar sua capacidade de induzir ICD e identificar perfis moleculares e imunológicos associados à sensibilidade terapêutica (Fava; Marconi, 2019).

Assim, a combinação entre os efeitos biofísicos dos TTFields, os mecanismos imunoestimuladores da ICD e a caracterização molecular personalizada constitui um marco na oncologia de precisão, abrindo novas perspectivas para o manejo clínico do câncer de vias biliares. A incorporação dessa tríade terapêutica poderá oferecer melhor controle tumoral, menor toxicidade sistêmica e prognósticos mais favoráveis, representando um avanço significativo na busca por terapias mais eficazes e direcionadas (Barbolini et al., 2023).

A integração entre TTFields, ICD e biomarcadores também pode ser analisada sob a perspectiva da oncologia sistêmica, na qual intervenções locais geram efeitos sistêmicos. A indução de ICD pelos TTFields pode levar à ativação de respostas imunes à distância, fenômeno conhecido como efeito abscopal, que

amplia o impacto terapêutico além do sítio primário do tumor (Fava; Marconi, 2019).

Além disso, a utilização de TTFields em combinação com terapias emergentes, como vacinas tumorais e terapias celulares, representa uma nova fronteira na oncologia. Essas estratégias visam potencializar a resposta imune e promover uma eliminação mais eficaz das células tumorais (Barbolini et al., 2023).

2.6 Microambiente Tumoral no CVB

O microambiente tumoral (Tumor Microenvironment – TME) desempenha papel fundamental na progressão, invasão e resposta terapêutica no CVB. Trata-se de um sistema complexo composto não apenas por células tumorais, mas também por células estromais, imunológicas e componentes da matriz extracelular, que interagem de forma dinâmica e contribuem para o comportamento biológico da neoplasia (Kepp et al., 2020).

Entre os principais constituintes do TME destacam-se os fibroblastos associados ao câncer (CAFs), que promovem remodelação da matriz extracelular, secreção de fatores de crescimento e facilitação da invasão tumoral. Além disso, os macrófagos associados ao tumor (Tumor-Associated Macrophages – TAMs), frequentemente polarizados para o fenótipo M2, exercem função imunossupressora, favorecendo a evasão do sistema imune e a progressão tumoral (Fava; Marconi, 2019)..

O ambiente inflamatório crônico também exerce papel central no CVB, especialmente em condições predisponentes como colangite esclerosante primária e infecções hepáticas. A liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias contribui para instabilidade genômica, proliferação celular e angiogênese (Fava; Marconi, 2019).

Nesse contexto, os TTFields podem influenciar o microambiente tumoral ao induzir ICD, promovendo a liberação de DAMPs e favorecendo o recrutamento de células imunológicas efectoras. Dessa forma, os TTFields podem contribuir para a conversão de um microambiente imunologicamente “frio” em um ambiente “quente”, mais responsivo à imunoterapia.

2.7 Imunoterapia no CVB

A imunoterapia tem emergido como uma abordagem terapêutica inovadora no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo o CVB. Essa estratégia baseia-se

na ativação do sistema imunológico para reconhecer e eliminar células tumorais, superando mecanismos de evasão imunológica desenvolvidos pela neoplasia. Entre as principais modalidades de imunoterapia destacam-se os inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4. Esses agentes atuam bloqueando sinais inibitórios que impedem a ativação dos linfócitos T, restaurando a resposta imune antitumoral (Fucikova et al., 2020).

No contexto do CVB, a eficácia da imunoterapia isolada ainda é limitada, com taxas de resposta modestas. Isso se deve, em parte, ao caráter imunossupressor do microambiente tumoral e à baixa imunogenicidade de muitos tumores hepatobiliares. No entanto, subgrupos de pacientes com alta expressão de PD-L1 ou instabilidade de microssatélites podem apresentar melhores respostas. A combinação da imunoterapia com outras modalidades terapêuticas, como quimioterapia e Campos de Tratamento Tumoral (TTFields), tem sido amplamente investigada. Os TTFields, ao induzirem morte celular imunogênica, podem aumentar a apresentação de antígenos tumorais e potencializar a eficácia dos inibidores de checkpoint (Fucikova et al., 2020).

Assim, a integração entre imunoterapia e tecnologias emergentes representa uma estratégia promissora para superar limitações terapêuticas e melhorar o prognóstico de pacientes com CVB.

2.8 Mecanismos de Resistência Terapêutica

A resistência terapêutica constitui um dos principais desafios no tratamento do CVB, limitando a eficácia das terapias convencionais e contribuindo para a progressão da doença. A resistência à quimioterapia pode ocorrer por diversos mecanismos, incluindo aumento da expressão de bombas de efluxo de fármacos, alterações no metabolismo celular e ativação de vias de reparo do DNA. Mutações em genes como KRAS e TP53 estão frequentemente associadas a maior agressividade tumoral e menor resposta terapêutica (Giladi et al., 2022).

No caso da imunoterapia, a resistência pode estar relacionada à baixa expressão de antígenos tumorais, presença de células imunossupressoras no microambiente tumoral e alta expressão de moléculas inibitórias, como PD-L1. Além disso, a heterogeneidade tumoral contribui para a seleção de clones resistentes durante o tratamento, dificultando o controle da doença (Fava; Marconi, 2019).

Nesse cenário, os TTFields surgem como uma abordagem complementar

promissora, uma vez que atuam por mecanismos físicos independentes das vias bioquímicas tradicionais. Sua capacidade de interferir na mitose e induzir morte celular imunogênica pode ajudar a superar mecanismos de resistência e aumentar a sensibilidade tumoral a outras terapias (Giladi et al., 2022).

2.9 Modelos Experimentais e Estudos Pré-clínicos

Os modelos experimentais desempenham papel essencial na compreensão dos mecanismos biológicos do CVB e na avaliação de novas estratégias terapêuticas, como os TTFields. Entre os principais modelos utilizados destacam-se as linhagens celulares de colangiocarcinoma, que permitem o estudo *in vitro* de proliferação, migração, invasão e resposta a tratamentos. Esses modelos são fundamentais para investigar os efeitos citotóxicos e imunogênicos dos TTFields em nível celular. Modelos *in vivo*, como os xenotransplantes tumorais em camundongos (xenografts), possibilitam a análise da progressão tumoral em um ambiente mais complexo, incluindo interações com o sistema imunológico e o microambiente tumoral (Giladi et al., 2022).

Estudos pré-clínicos têm demonstrado que os TTFields reduzem a proliferação tumoral, induzem apoptose e aumentam a sensibilidade a quimioterápicos. Além disso, evidências sugerem efeitos anti-migratórios e anti-metastáticos. Entretanto, esses modelos apresentam limitações, como diferenças entre espécies e a incapacidade de reproduzir completamente a heterogeneidade tumoral humana. Dessa forma, a translação dos resultados para a prática clínica deve ser realizada com cautela (Giladi et al., 2022).

2.10 Ensaios Clínicos e Evidências Atuais

Os ensaios clínicos são fundamentais para validar a eficácia e segurança de novas abordagens terapêuticas no CVB. Nos últimos anos, diversos estudos têm investigado o uso dos TTFields em combinação com terapias convencionais. Ensaios clínicos iniciais em outros tumores sólidos, como glioblastoma e mesotelioma, demonstraram aumento significativo da sobrevida global e boa tolerabilidade dos TTFields, o que impulsionou sua investigação em neoplasias hepatobiliares (Banales et al., 2020).

No contexto do CVB, estudos ainda estão em fase inicial, mas resultados preliminares sugerem que a combinação de TTFields com quimioterapia pode

melhorar a resposta terapêutica sem aumento significativo da toxicidade sistêmica. Além disso, pesquisas em andamento avaliam a associação dos TTFields com imunoterapias, com o objetivo de potencializar a resposta imune antitumoral. Apesar dos avanços, ainda são necessários estudos clínicos de maior escala para confirmar os benefícios dessa tecnologia e definir protocolos padronizados de uso (Banales et al., 2020).

2.11 Aplicabilidade da medicina de precisão no manejo do CVB

A medicina de precisão tem ganhado espaço no manejo da doença por permitir que o tratamento seja pensado a partir das características moleculares e imunológicas de cada tumor. Como o CVB apresenta comportamento heterogêneo, com diferenças importantes entre colangiocarcinoma intra-hepático, extra-hepático e carcinoma da vesícula biliar, a escolha terapêutica baseada apenas na localização anatômica pode ser limitada. Por isso, a identificação de alterações genéticas, epigenéticas e proteicas passa a ter papel importante na definição de estratégias mais direcionadas (Banales et al., 2020).

Entre os principais recursos utilizados nesse processo estão o sequenciamento de nova geração, a biópsia líquida e a análise de biomarcadores moleculares. Essas ferramentas permitem detectar mutações, fusões gênicas, amplificações e marcadores imunológicos que podem influenciar o prognóstico e a resposta ao tratamento. Alterações como FGFR2, IDH1/IDH2, HER2, KRAS, BRAF, TP53, ARID1A, BAP1 e PD-L1 mostram que o CVB não deve ser tratado como uma doença única, mas como um conjunto de tumores com perfis biológicos distintos (Bridgewater et al., 2023).

A partir dessa caracterização, torna-se possível selecionar terapias mais compatíveis com o perfil tumoral do paciente. Pacientes com fusões em FGFR2, por exemplo, podem se beneficiar de inibidores específicos dessa via, enquanto aqueles com mutações em IDH1 podem apresentar resposta a terapias direcionadas para essa alteração. Da mesma forma, a expressão de PD-L1 e outros marcadores imunológicos pode contribuir para a avaliação do uso de imunoterapias, principalmente quando associadas a estratégias capazes de aumentar a imunogenicidade tumoral, como os TTFields (Abou-Alfa et al., 2020; Lowery et al., 2019).

Nesse cenário, os Campos de Tratamento Tumoral podem ser compreendidos como uma tecnologia com potencial de integração à medicina de precisão. Sua ação sobre a divisão celular, associada à possibilidade de indução de morte celular imunogênica, permite pensar em combinações com quimioterapia, imunoterapia e terapias-alvo. A resposta aos TTFields, no entanto, pode variar conforme o perfil molecular do tumor, o estado imunológico do microambiente tumoral e a presença de alterações associadas à instabilidade genômica ou à resistência terapêutica (Giladi et al., 2022; Barbolini et al., 2023).

Apesar das possibilidades, a aplicação da medicina de precisão no CVB ainda enfrenta limitações. O acesso aos testes moleculares nem sempre é amplo, os custos podem ser elevados e muitos biomarcadores ainda precisam de validação clínica mais consistente. Além disso, nem todos os pacientes apresentam alterações-alvo conhecidas ou disponíveis para tratamento. Mesmo assim, a integração entre biomarcadores, TTFields e terapias sistêmicas representa um caminho promissor para tornar o tratamento do câncer de vias biliares mais individualizado, racional e alinhado às características biológicas de cada paciente (Stupp et al., 2017; Vergote et al., 2023).

2.12 Limitações, desafios e perspectivas futuras dos TTFields no CVB

Apesar do potencial terapêutico dos Campos de Tratamento Tumoral, sua aplicação no CVB ainda apresenta limitações importantes. A maior parte das evidências disponíveis sobre os TTFields vem de estudos realizados em outros tumores sólidos, como glioblastoma e mesotelioma, enquanto os estudos específicos em neoplasias hepatobiliares ainda são recentes e em menor quantidade. Isso significa que, embora exista uma base biológica favorável para sua utilização no CVB, ainda não há consenso definitivo sobre protocolos de aplicação, frequência ideal, tempo de uso, combinações terapêuticas mais eficazes e critérios clínicos para seleção dos pacientes. Por isso, a incorporação dessa tecnologia na rotina terapêutica depende de ensaios clínicos mais amplos e direcionados a esse tipo tumoral (Stupp et al., 2017; Vergote et al., 2023).

Outro desafio está relacionado à própria anatomia da região hepatobiliar. O câncer de vias biliares pode acometer áreas profundas e de difícil acesso, próximas ao fígado, pâncreas, vesícula biliar, duodeno e grandes vasos. Essa complexidade interfere na distribuição dos campos elétricos e exige planejamento cuidadoso para

que a energia alcance adequadamente o tecido tumoral, sem comprometer estruturas saudáveis. Estudos de modelagem computacional vêm sendo utilizados justamente para compreender melhor a distribuição dos campos em tumores abdominais e ajustar a aplicação dos TTFields de forma mais segura e eficaz (Grossman et al., 2021).

Além da dificuldade técnica, existe o desafio de identificar quais pacientes teriam maior chance de se beneficiar dessa terapia. O CVB é uma doença molecularmente heterogênea, com alterações diferentes entre os subtipos intra-hepático, extra-hepático e vesicular. Mutações em genes como FGFR2, IDH1/IDH2, KRAS, BRAF, TP53, ARID1A e BAP1 podem influenciar o comportamento tumoral, a resistência terapêutica e a resposta a estratégias combinadas. Dessa forma, os biomarcadores moleculares podem funcionar como ferramentas importantes para selecionar pacientes, prever sensibilidade aos TTFields e orientar associações com terapias-alvo ou imunoterapia (Banales et al., 2020; Churi et al., 2014).

A adesão ao tratamento também precisa ser considerada. Diferentemente de medicamentos administrados em ciclos, os TTFields dependem do uso contínuo de dispositivos específicos, geralmente por várias horas ao dia. Isso pode gerar dificuldades práticas para o paciente, como desconforto, adaptação à rotina, necessidade de orientação adequada e acompanhamento constante da equipe de saúde. Embora a baixa toxicidade sistêmica seja uma vantagem, o sucesso da terapia depende não só da eficácia biológica, mas também da capacidade do paciente manter o uso correto do dispositivo ao longo do tratamento (Tamari et al., 2022).

As perspectivas futuras apontam para o uso dos TTFields em combinação com outras modalidades terapêuticas. A associação com quimioterapia pode ampliar o dano às células tumorais, enquanto a combinação com imunoterapia pode favorecer a ativação da resposta imune antitumoral. Esse potencial se torna ainda mais interessante quando relacionado à morte celular imunogênica, já que os TTFields podem estimular a liberação de sinais como calreticulina, ATP e HMGB1, contribuindo para maior reconhecimento das células tumorais pelo sistema imunológico (Kepp et al., 2020; Barbolini et al., 2023).

Também se destaca a possibilidade de integrar os TTFields à medicina de precisão. O uso de sequenciamento de nova geração, biópsia líquida, análise de DNA tumoral circulante e avaliação de marcadores imunológicos pode permitir um

acompanhamento mais individualizado da doença. Com essas ferramentas, seria possível monitorar a evolução tumoral, detectar resistência terapêutica e ajustar o tratamento de acordo com o perfil molecular de cada paciente. Essa integração pode tornar o manejo do CVB mais direcionado, evitando condutas pouco efetivas e ampliando as chances de resposta clínica (Bridgewater et al., 2023; Lafuente-Ibáñez de Mendoza et al., 2021).

Portanto, os TTFields representam uma alternativa promissora, mas ainda em processo de consolidação no câncer de vias biliares. Seu maior potencial parece estar no uso integrado com biomarcadores, imunoterapia e terapias-alvo, dentro de uma abordagem personalizada. Para que essa possibilidade avance, ainda são necessários estudos que confirmem sua eficácia no CVB, definam parâmetros técnicos seguros e identifiquem os perfis moleculares mais responsivos. Assim, a tecnologia não deve ser vista como substituta imediata das terapias existentes, mas como uma estratégia complementar capaz de ampliar as possibilidades terapêuticas em uma doença ainda marcada por prognóstico desfavorável.

3. METODOLOGIA

Esta pesquisa caracteriza-se como uma revisão bibliográfica, de abordagem qualitativa e descritiva, voltada à análise dos Campos TTFields e dos biomarcadores moleculares no CVB. O estudo foi desenvolvido a partir da leitura e interpretação de artigos científicos, revisões, estudos pré-clínicos, ensaios clínicos e diretrizes relacionadas ao tema. As buscas foram realizadas em bases como PubMed, SciELO, Google Acadêmico, ScienceDirect e periódicos da área da oncologia e biomedicina. Foram utilizados os seguintes descritores: câncer de vias biliares, colangiocarcinoma, biomarcadores moleculares, Campos de Tratamento Tumoral, TTFields, morte celular imunogênica, imunoterapia. Foram incluídas publicações relacionadas ao CVB, aos mecanismos de ação dos TTFields, à morte celular imunogênica e aos biomarcadores associados ao prognóstico e à resposta terapêutica. Foram excluídos materiais duplicados, incompletos ou sem relação direta com os objetivos da pesquisa. Ao todo, foram utilizadas 32 referências na construção do trabalho, conforme a lista final apresentada nas referências.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise da literatura permitiu identificar que o CVB apresenta comportamento agressivo, diagnóstico tardio e resposta limitada aos tratamentos convencionais. Os estudos apontam que a combinação de gemcitabina e cisplatina ainda é uma das principais estratégias terapêuticas utilizadas, embora seus resultados sejam modestos em termos de sobrevida global. Esse cenário evidencia a necessidade de novas abordagens capazes de atuar sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na progressão tumoral (Valle et al., 2010; Bridgewater et al., 2016).

Entre as estratégias investigadas, os Campos de TTFields aparecem como uma tecnologia promissora por atuarem diretamente na divisão celular tumoral. Os achados indicam que os TTFields interferem na formação do fuso mitótico, alteram estruturas celulares polarizadas, comprometem a proliferação tumoral e podem induzir morte celular. Essa ação ocorre de forma seletiva sobre células em divisão, o que contribui para menor toxicidade sistêmica quando comparada a terapias tradicionais (Kirson et al., 2007; Giladi et al., 2022).

Outro resultado observado foi a relação entre TTFields e morte celular imunogênica. A literatura aponta que essa tecnologia pode favorecer a liberação de sinais de perigo, como calreticulina, ATP e HMGB1, que participam da ativação da resposta imune antitumoral. Dessa forma, os TTFields não atuariam apenas como uma terapia física local, mas também como uma possível ferramenta de estímulo imunológico, com impacto na resposta terapêutica (Kepp et al., 2020; Barbolini et al., 2023).

Também foi identificado que os biomarcadores moleculares possuem papel importante no câncer de vias biliares, tanto para o prognóstico quanto para a escolha terapêutica. Alterações em FGFR2, IDH1/IDH2, HER2, KRAS, BRAF, TP53, ARID1A e BAP1 foram descritas como associadas à progressão tumoral, resistência terapêutica ou possibilidade de uso de terapias-alvo. Marcadores como PD-L1 e CA 19-9 também aparecem como elementos úteis na avaliação imunológica e no acompanhamento clínico dos pacientes (Abou-Alfa et al., 2020; Lowery et al., 2019; Lafuente-Ibáñez de Mendoza et al., 2021).

Quadro 2 – Principais achados da literatura sobre TTFields, biomarcadores e CVB

Eixo analisado	Principais achados	Implicações para o CVB	Autores
Tratamento convencional do CVB	A gemcitabina associada à cisplatina permanece como tratamento padrão em muitos casos avançados, mas apresenta ganho limitado de sobrevida.	Demonstra a necessidade de terapias complementares ou alternativas para melhorar a resposta clínica.	Valle et al. (2010); Bridgewater et al. (2016)
Ação dos TTFields	Os TTFields interferem na mitose, desorganizam o fuso mitótico e reduzem a proliferação de células tumorais.	Podem representar uma estratégia não invasiva para controle tumoral em neoplasias agressivas.	Kirson et al. (2007); Giladi et al. (2022)
Efeito citotóxico e anti-migratório	Estudos apontam redução da proliferação, indução de apoptose e possível diminuição da capacidade migratória tumoral.	Pode contribuir para limitar crescimento tumoral, invasão local e disseminação metastática.	Giladi et al. (2022); Ma et al. (2021)
Morte celular imunogênica	A exposição tumoral aos TTFields pode induzir liberação de DAMPs, como CRT, ATP e HMGB1.	Favorece ativação de células dendríticas e resposta de linfócitos T contra o tumor.	Kepp et al. (2020); Barbolini et al. (2023)
Biomarcadores moleculares	Alterações em FGFR2, IDH1/IDH2, HER2, KRAS, BRAF, TP53, ARID1A e BAP1 influenciam prognóstico e resposta terapêutica.	Permitem estratificar pacientes e orientar terapias-alvo ou combinações terapêuticas.	Abou-Alfa et al. (2020); Lowery et al. (2019); Churi et al. (2014)
Imunoterapia e PD-L1	A expressão de PD-L1 está relacionada à evasão imune e pode indicar possibilidade de resposta a imunoterapia.	Pode ser combinada aos TTFields para ampliar a resposta imune antitumoral.	Fucikova et al. (2020); Barbolini et al. (2023)
CA 19-9	É marcador sérico usado no acompanhamento clínico, embora não tenha alta especificidade diagnóstica.	Auxilia no monitoramento da doença e da resposta ao tratamento, desde que interpretado junto a outros exames.	Lafuente-Ibáñez de Mendoza et al. (2021)
Medicina de precisão	A integração entre biomarcadores, TTFields e imunoterapia pode	Possibilita selecionar pacientes com maior chance de resposta e	Banales et al. (2020); Bridgewater et

	contribuir para terapias mais individualizadas.	reduzir tratamentos pouco efetivos.	al. (2023)
--	---	-------------------------------------	------------

Fonte: Adaptação do autor (2026)

Os achados analisados demonstram que o CVB permanece como uma neoplasia de difícil manejo, principalmente pelo diagnóstico tardio, agressividade biológica e baixa resposta às terapias convencionais.

Valle et al., (2010) demonstraram que a associação entre gemcitabina e cisplatina trouxe avanço no tratamento sistêmico, mas Bridgewater et al. (2016) apontam que esse benefício ainda é restrito, já que muitos pacientes continuam apresentando progressão da doença em curto período. Assim, os resultados encontrados indicam que o tratamento convencional, embora necessário, não responde de forma suficiente à complexidade molecular do CVB.

Kirson et al., (2007) e Giladi et al.,(2022) contribuem para essa discussão ao apresentar os TTFields como uma alternativa terapêutica baseada em mecanismo físico, e não apenas químico ou imunológico. Enquanto a quimioterapia atua por vias sistêmicas e pode causar toxicidade significativa, os TTFields interferem diretamente na divisão celular, afetando estruturas envolvidas na mitose. Essa diferença é importante porque oferece uma possibilidade de tratamento complementar, com ação sobre células altamente proliferativas e menor impacto sobre tecidos saudáveis.

A discussão se amplia quando os estudos sobre morte celular imunogênica são considerados. Kepp et al. (2020) descrevem a ICD como um processo capaz de transformar a morte da célula tumoral em estímulo para o sistema imune. Barbolini et al. (2023), por sua vez, relacionam os TTFields à indução desse tipo de morte celular, sugerindo que essa tecnologia pode ter efeito duplo: destruir células tumorais e favorecer a ativação imunológica. Essa leitura aproxima os TTFields das estratégias modernas de imunoterapia, pois a resposta ao tratamento passa a depender não apenas da redução tumoral direta, mas também da capacidade de estimular o reconhecimento imunológico da neoplasia.

Os biomarcadores moleculares também aparecem como elementos decisivos nessa discussão. Abou-Alfa et al., (2020) e Lowery et al., (2019) mostram que alterações como FGFR2 e IDH1/IDH2 podem direcionar terapias específicas, enquanto Churi et al. (2014) indicam que genes como TP53, ARID1A e BAP1 estão associados à instabilidade genômica e à resistência terapêutica. Esses dados

demonstram que o CVB não pode ser tratado como uma doença única e homogênea, já que diferentes perfis moleculares podem responder de maneiras distintas às terapias disponíveis.

Banales et al., (2020) e Bridgewater et al., (2023) defendem uma abordagem mais individualizada para o CVB, baseada na caracterização molecular e na integração entre diferentes modalidades terapêuticas. Essa perspectiva dialoga diretamente com os achados sobre TTFields, pois a eficácia dessa tecnologia pode ser maior quando associada a biomarcadores capazes de indicar sensibilidade tumoral, resposta imunológica e risco de resistência. Desse modo, a integração entre TTFields, biomarcadores e imunoterapia surgem como uma proposta coerente com a medicina de precisão.

Com base nos autores analisados, observa-se que os TTFields ainda exigem maior validação clínica no CVB, pois muitas evidências vêm de estudos pré-clínicos ou de pesquisas com outros tumores sólidos. Mesmo assim, os dados disponíveis indicam uma base biológica consistente para sua investigação no CVB. A literatura permite compreender que o maior potencial dessa tecnologia pode estar no uso combinado com quimioterapia, imunoterapia e terapias-alvo, sempre considerando o perfil molecular e imunológico de cada paciente.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa permitiu compreender que o CVB ainda representa um grande

desafio para a oncologia, principalmente por seu diagnóstico tardio, comportamento agressivo e resposta limitada aos tratamentos convencionais. A análise dos estudos mostrou que, embora a quimioterapia continue tendo papel importante no controle da doença, ela não consegue atender sozinha à complexidade biológica do CVB, o que justifica a busca por terapias mais direcionadas e integradas ao perfil molecular de cada paciente.

Os Campos de Tratamento Tumoral demonstram potencial como alternativa terapêutica complementar, pois atuam por meio de mecanismos físicos capazes de interferir na divisão celular, reduzir a proliferação tumoral e induzir processos de morte celular. A partir dos autores analisados, foi possível observar que os TTFields não se limitam a um efeito local sobre o tumor, podendo também participar da ativação de respostas imunológicas por meio da morte celular imunogênica, marcada pela liberação de calreticulina, ATP e HMGB1.

A investigação dos biomarcadores moleculares também se mostrou essencial para compreender o prognóstico e a resposta terapêutica no CVB. Alterações como FGFR2, IDH1/IDH2, HER2, TP53, ARID1A, BAP1, PD-L1 e CA 19-9 ajudam a explicar a heterogeneidade da doença e podem orientar decisões terapêuticas mais precisas. Com isso, a integração entre TTFields, imunoterapia, terapias-alvo e biomarcadores aponta para uma abordagem mais personalizada, capaz de selecionar melhor os pacientes e ampliar as possibilidades de tratamento.

Conclui-se que os TTFields representam uma perspectiva promissora para o tratamento do câncer de vias biliares, principalmente quando analisados em conjunto com os biomarcadores moleculares e imunogênicos. Apesar disso, ainda são necessários estudos clínicos mais amplos e específicos para confirmar sua eficácia nesse tipo de neoplasia, definir protocolos seguros de aplicação e identificar quais pacientes apresentam maior chance de resposta. Mesmo com essas limitações, os achados reunidos indicam que essa tecnologia pode contribuir para o avanço da medicina de precisão e para novas formas de manejo terapêutico do CVB.

REFERÊNCIAS

ABOU-ALFA, G. K. et al. Ivosidenib in IDH1-mutant cholangiocarcinoma. *The Lancet Oncology*, v. 21, n. 6, p. 796–807, 2020.

ABOU-ALFA, G. K. et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma. *The Lancet Oncology*, v. 21, n. 5, p. 671–684, 2020.

BANALES, J. M. et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 9, p. 557–588, 2020.

BARBOLINI, M. et al. Tumor Treating Fields enhance efficacy of immunotherapy by promoting immunogenic cell death. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1–12, 2023.

BRIDGEWATER, J. et al. Biliary tract cancer: epidemiology, molecular characterization and therapeutic advances. *British Journal of Cancer*, v. 114, p. 1347–1355, 2016.

BRIDGEWATER, J. et al. Advances in biliary tract cancer therapy. **Journal of Hepatology**, v. 79, n. 2, p. 314–328, 2023.

CALIN, G. A.; CROCE, C. M. MicroRNA signatures in human cancers. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, p. 857–866, 2006.

CHURI, C. R. et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma. *Oncotarget*, v. 5, n. 9, p. 2839–2854, 2014.

FAVA, G.; MARCONI, S. Inflammation and cholangiocarcinoma. **Journal of Hepatology**, v. 70, p. 1–10, 2019.

FUCÍKOVÁ, J. et al. Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy. *Cell Death & Disease*, v. 11, p. 1013, 2020.

GARG, A. D. et al. Immunogenic cell death and its impact on cancer therapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 6, p. 379–396, 2017.

GAYE, P. M. et al. HER2 amplification in biliary tract cancers. *The Oncologist*, v. 26, n. 7, p. e1221–e1230, 2021.

GILADI, M. et al. Tumor Treating Fields: from basic research to clinical applications. *Cancers*, v. 14, n. 5, p. 1234, 2022.

GONG, J. et al. Molecular profiling of biliary tract cancers. **Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 8, p. 1–12, 2017.

GROSSMAN, R. et al. Clinical modeling of Tumor Treating Fields in abdominal tumors. *Frontiers in Oncology*, v. 11, p. 1–10, 2021.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

- KEPP, O. et al. Consensus guidelines for the detection of immunogenic cell death. *OncoImmunology*, v. 9, n. 1, p. 1–14, 2020.
- KIRSON, E. D. et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Research*, v. 67, n. 9, p. 4088–4095, 2007.
- KIRSON, E. D. et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v. 106, n. 18, p. 6862–6867, 2009.
- KROEMER, G. et al. Immunogenic cell death in cancer therapy. **Annual Review of Immunology**, v. 31, p. 51–72, 2013.
- LAFUENTE-IBÁÑEZ DE MENDOZA, I. et al. CA 19-9 in cholangiocarcinoma. *Clinical and Translational Oncology*, v. 23, n. 8, p. 1493–1502, 2021.
- LOWERY, M. A. et al. Ivosidenib in IDH1-mutant cholangiocarcinoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 15, p. 137–144, 2019.
- MA, Y. et al. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 223, p. 107806, 2021.
- MOORE, A. et al. **Biliary tract cancers: current challenges. Cancer Treatment Reviews**, v. 75, p. 1–9, 2019.
- MONTAL, R. et al. Molecular classification of cholangiocarcinoma. **Journal of Hepatology**, v. 73, p. 315–326, 2020.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Hepatobiliary cancers. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2023.
- NGWA, W. et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. **Nature Reviews Cancer**, v. 18, p. 313–322, 2018.
- STUPP, R. et al. Tumor Treating Fields in glioblastoma. *JAMA*, v. 318, n. 23, p. 2306–2316, 2017.
- TAMARI, R. et al. Tumor Treating Fields: mechanisms and clinical applications. *Cancers*, v. 14, n. 3, p. 719, 2022.
- VALLE, J. W. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 14, p. 1273–1281, 2010.
- VERGOTE, I. et al. Tumor Treating Fields in solid tumors. *Frontiers in Oncology*, v. 13, p. 1–12, 2023.
- YUE, X. et al. Tumor Treating Fields induce immunogenic cell death. *OncoImmunology*, v. 14, n. 2, p. 225–236, 2025.