

DOI: <https://doi.org/10.48195/sepe2025.30254>

## REVISÃO DE LITERATURA: COLANGIOPARCINOMA EXTRA-HEPÁTICO

**Vinícius Freitas Pedron<sup>1\*</sup>, Julia Zago<sup>2</sup>, Bianca Guazina Dalla Costa<sup>3</sup>, Paulo Henrique Dellamea<sup>4</sup>, Fabio Cargnelutti Fountoura<sup>5</sup>, Luiza Caffarate Sarturi<sup>6</sup>, Cleoni Pedron<sup>7</sup>**

### RESUMO

O colangiocarcinoma extra-hepático é uma neoplasia maligna rara e agressiva que se origina no epitélio dos ductos biliares fora do fígado, incluindo o colangiocarcinoma perihilár e distal. Apesar de corresponder a cerca de dois terços dos casos de colangiocarcinoma, o colangiocarcinoma extra-hepático ainda é frequentemente diagnosticado em fases avançadas, devido à ausência de sintomas específicos nas fases iniciais e às dificuldades de rastreamento populacional. Essa realidade contribui para um prognóstico reservado, com taxas de sobrevida global em 5 anos raramente superiores a 20–40%. Nos últimos anos, avanços significativos vêm sendo registrados em diagnóstico, estadiamento e terapias sistêmicas. Técnicas de imagem, como a colangiopancreatografia por ressonância magnética, associadas a métodos endoscópicos modernos, como a colangioscopia digital, aumentaram a acurácia diagnóstica e a possibilidade de obtenção de amostras teciduais. Biomarcadores como o CA19-9 permanecem úteis no acompanhamento, ainda que limitados para o diagnóstico inicial. No tratamento, a cirurgia com margens livres segue como a única modalidade potencialmente curativa, embora seja factível em apenas uma minoria dos pacientes. O transplante hepático, quando associado a protocolos neoadjuvantes específicos, tem se mostrado promissor em casos selecionados de colangiocarcinoma perihilár irrессecável. No cenário avançado, a combinação de gemcitabina e cisplatina, estabelecida pelo estudo ABC-02, ganhou reforço com a adição de imunoterápicos, como o durvalumabe (TOPAZ-1) e o pembrolizumabe (KEYNOTE-966), que mostraram benefício em sobrevida. Além disso, a caracterização molecular do tumor permitiu identificar subgrupos candidatos a terapias-alvo, incluindo inibidores de HER2, IDH1 e FGFR2, além de imunoterapia em tumores com MSI-H. Este artigo de revisão tem como objetivo integrar e

<sup>1</sup> Vinicius Freitas Pedron, Universidade Franciscana, Medicina, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: pedron.vinicius@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-9097-7960

<sup>2</sup> Julia Zago de Barros, Universidade Franciscana, Medicina, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: zagojulia10@gmail.com. ORCID: 0009-0000-5973-1746

<sup>3</sup> Bianca Guazina Dalla Costa, Universidade Franciscana, Medicina, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: bianca.guazina@gmail.com. ORCID: 0009-0001-4127-7757

<sup>4</sup> Paulo Henrique Dellamea, Universidade Franciscana, Medicina, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: phd.med26@gmail.com. ORCID: 0009-0007-1205-1875

<sup>5</sup> Fabio Cargnelutti Fontoura, Universidade Franciscana, Medicina, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: fabio.fontoura@ufn.edu.br, ORCID: 0009-0009-2818-5573

<sup>6</sup> Luiza Caffarate Sarturi, Médica Generalista, UBS Itararé, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: luiza.csarturi@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4675-5647

<sup>7</sup> Cleoni Pedron, Médico Cirurgião Vascular, Hospital de Caridade de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: cpedron@gmail.com. ORCID: 0009-0000-6062-5246

discutir as recomendações das principais diretrizes internacionais e nacionais, correlacionando-as com evidências recentes da literatura. Conclui-se que a incorporação da biologia molecular, o manejo multidisciplinar e a adaptação dos protocolos internacionais ao contexto brasileiro são fundamentais para melhorar o prognóstico do colangiocarcinoma extra-hepático.

**Palavras-chave:** Colangiocarcinoma perihilar; colangiocarcinoma distal; diretrizes clínicas; terapias-alvo; imunoterapia.

## 1. Introdução

O colangiocarcinoma (CCA) é uma neoplasia maligna originada no epitélio dos ductos biliares, caracterizada por crescimento infiltrativo, comportamento biológico agressivo e prognóstico desfavorável. Representa aproximadamente 3% de todas as neoplasias gastrointestinais e cerca de 10 a 15% das neoplasias primárias hepatobiliares, ocupando o segundo lugar em frequência após o carcinoma hepatocelular (HCC) (EASL, 2025).

Do ponto de vista anatômico, o CCA é subdividido em três grandes categorias: intra-hepático (iCCA), perihilar (pCCA) e distal (dCCA). Os dois últimos compõem o chamado colangiocarcinoma extra-hepático (eCCA), responsável por cerca de dois terços dos casos diagnosticados (EASL, 2025). Essa distinção anatômica não é apenas classificatória, mas tem repercussões diagnósticas, terapêuticas e prognósticas, influenciando diretamente a abordagem clínica e cirúrgica.

A epidemiologia do CCA apresenta ampla variação geográfica. Em países do Sudeste Asiático, a incidência é elevada, fortemente associada à infecção crônica por parasitas hepáticos, como *Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis* (Bridgewater et al., 2023). Já em regiões ocidentais, os principais fatores de risco incluem colangite esclerosante primária (PSC), hepatolítase, cistos de colédoco, doenças inflamatórias intestinais e exposição a substâncias químicas carcinogênicas (Banales et al., 2020). No Brasil, dados epidemiológicos específicos são limitados, mas observa-se que a maioria dos diagnósticos ocorre em estágios avançados, refletindo dificuldades de rastreamento e barreiras no acesso a exames de imagem de alta complexidade (INCA, 2023).

Do ponto de vista clínico, o eCCA geralmente manifesta-se de forma insidiosa, com sintomas inespecíficos como icterícia, dor abdominal, perda ponderal e prurido, muitas vezes já em fases localmente avançadas ou metastáticas. Tal característica contribui para o atraso no diagnóstico e, consequentemente, para a baixa taxa de ressecabilidade cirúrgica, estimada em apenas 20 a 30% dos casos (EASL, 2025).

A cirurgia com margens livres (R0) ainda constitui a única modalidade potencialmente curativa. Entretanto, mesmo após ressecções consideradas completas, as taxas de recidiva permanecem elevadas e a sobrevida global em 5 anos raramente ultrapassa 40% (Kelley et al., 2023). Para pacientes com doença avançada ou irrессecável, a quimioterapia baseada em cisplatina e gemcitabina consolidou-se como padrão terapêutico após o estudo ABC-02, publicado em 2010. Mais recentemente, a incorporação da imunoterapia com inibidores de checkpoint (durvalumabe, pembrolizumabe) em combinação com quimioterapia demonstrou ganhos de sobrevida em ensaios clínicos de fase III (TOPAZ-1, KEYNOTE-966), estabelecendo um novo paradigma terapêutico (Oh et al., 2022; Shroff et al., 2023).

Adicionalmente, os avanços na compreensão da biologia molecular do CCA possibilitaram a identificação de subgrupos com alterações genômicas potencialmente acionáveis, como mutações em IDH1, fusões em FGFR2, amplificações de HER2 e casos com instabilidade de microssatélites (MSI-H). Embora mais prevalentes em iCCA, algumas dessas alterações também podem ser encontradas no eCCA, abrindo perspectivas para a medicina de precisão (Lamarca et al., 2020).

No contexto internacional, sociedades médicas vêm publicando guidelines com recomendações atualizadas para o diagnóstico, estadiamento e manejo do eCCA. Entre as principais destacam-se as diretrizes da European Association for the Study of the Liver (EASL, 2025), da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, 2023) e da National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2024). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e o Instituto Nacional de Câncer (INCA) têm elaborado documentos orientadores, ainda que em grande parte baseados na adaptação das recomendações internacionais.

Diante desse cenário, torna-se fundamental integrar e discutir criticamente as recomendações das diferentes diretrizes, correlacionando-as com as evidências provenientes de artigos de revisão e estudos clínicos recentes. O presente artigo de revisão objetiva fornecer uma síntese atualizada sobre o diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras do colangiocarcinoma extra-hepático, com ênfase na aplicabilidade prática no contexto brasileiro.

## 2. Metodologia

Foi realizada uma revisão narrativa de literatura com base em diretrizes clínicas e artigos de revisão. A busca foi conduzida nas bases PubMed, Embase e SciELO, utilizando os termos: extrahepatic cholangiocarcinoma, perihilar cholangiocarcinoma, distal cholangiocarcinoma, guidelines, systemic therapy, immunotherapy e targeted therapy. Foram incluídos: diretrizes internacionais (EASL 2025, NCCN 2024, AASLD 2023) e nacionais (SBOC/INCA); revisões sistemáticas e narrativas publicadas nos últimos 10 anos; estudos originais relevantes que subsidiaram recomendações de tratamento. O objetivo foi sintetizar as evidências mais atuais em classificação, epidemiologia, diagnóstico e terapias, com enfoque na aplicabilidade clínica.

## 3. Resultados e Discussão

A classificação anatômica (iCCA vs pCCA vs dCCA) não é apenas terminologia — ela reflete diferenças biológicas, de apresentação e de manejo. A EASL recomenda explicitamente a sub-classificação tripartite e registra que pCCA e dCCA (juntos, eCCA) exibem padrões clínicos e moleculares distintos do iCCA; essa distinção tem impacto direto em decisões cirúrgicas, seleção de candidatos ao transplante e espera por alterações moleculares acionáveis. Em resumo: a correta identificação anatômica orienta estadiamento, estratégia de ressecção (tipo e extensão hepática) e necessidade de avaliação vascular/volumétrica pré-operatória (EASL 2025).

Para o cirurgião e hepatologista, reconhecer se o tumor é perihilar (envolvendo confluência) ou distal (extra-confluência) muda as indicações de procedimentos — por

exemplo, ressecções hepáticas extensas e possível necessidade de reconstrução vascular são mais frequentes em pCCA, enquanto dCCA pode exigir cirurgia do tipo panreatoduodenectomia. A heterogeneidade histológica também explica por que algumas alterações moleculares (IDH1/FGFR2) são muito mais prevalentes em iCCA do que em eCCA, com repercussões terapêuticas.

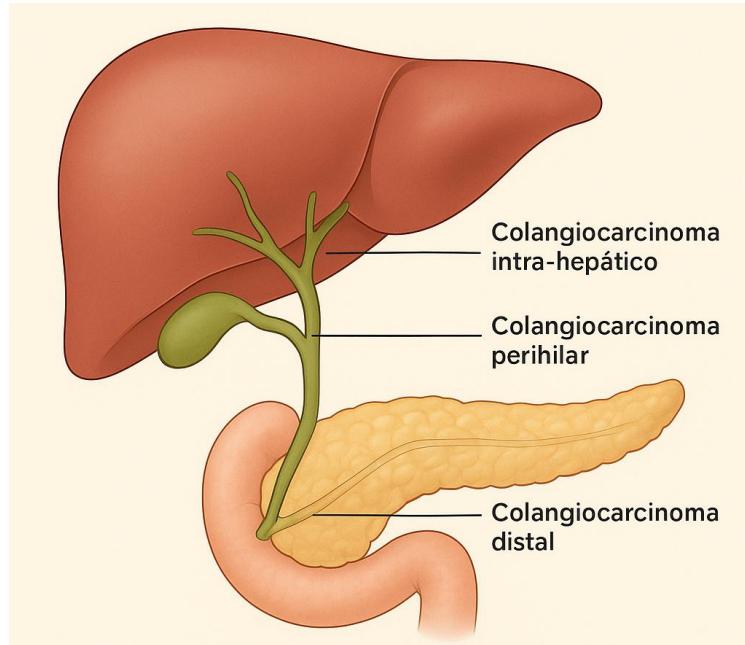


Figura 1: Representação anatômica dos principais locais do Colangiocarcinoma Extra-Hepático.

A incidência do CCA varia geograficamente: elevada em certas áreas do Sudeste Asiático (associada a infecções por trematódeos — *Opisthorchis*, *Clonorchis*), enquanto no Ocidente os fatores mais destacados são PSC, cistos de colédoco, história de hepatolitíase/colangite crônica e exposição a carcinógenos (EASL 2025).

Esses padrões epidemiológicos sustentam recomendações de vigilância. Por exemplo, a EASL e sociedades relacionadas aconselham vigilância anual com ultrassom e/ou RM em pacientes com PSC (com ou sem CA19-9), devido ao risco substancial de transformação maligna nessa população. Em contraste, populações com exposição a liver flukes exigiriam estratégias de saúde pública (diagnóstico e tratamento da infecção) e, potencialmente, vigilância localmente adaptada. Essas diferenças tornam importante adaptar protocolos de rastreamento conforme a realidade regional.

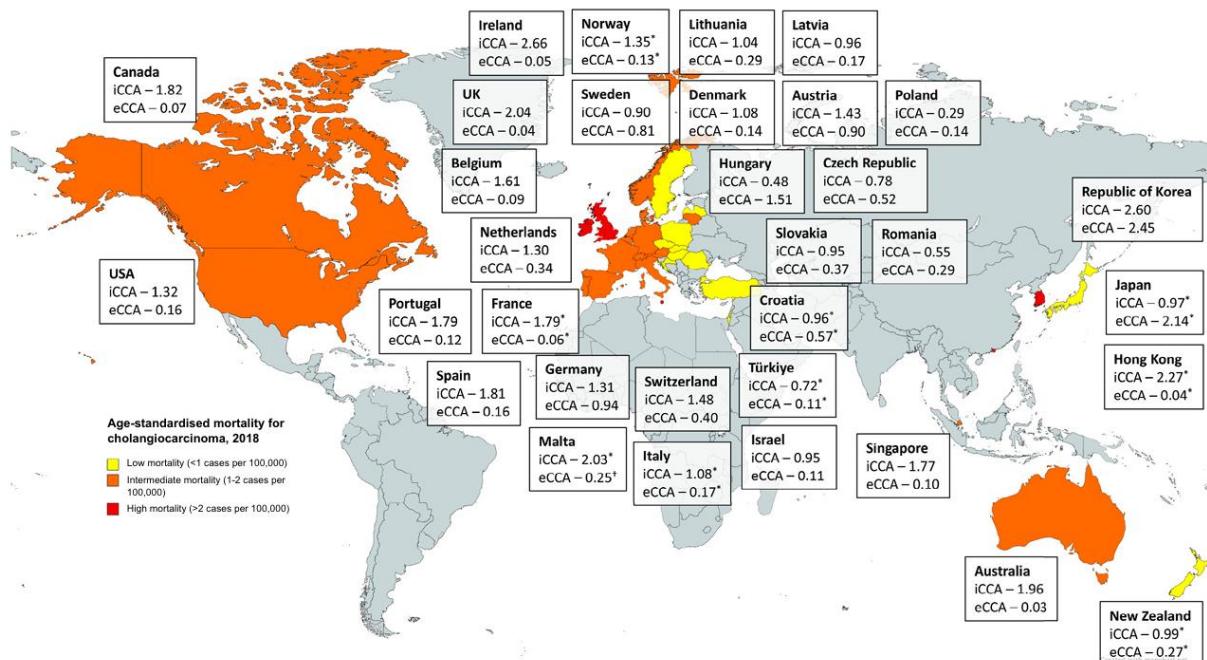


Figura 2: Representação epidemiológica mundial do Colangiocarcinoma Extra-Hepático (EASL, 2025).

## Diagnóstico e estadiamento:

- Imagem: Tomografia contrastada e ressonância com MRCP são padrões para definir extensão e relação vascular; a RMCP melhor avalia o trajeto e comprimento do estenose (EASL 2025).
  - Biópsia / citologia: técnicas endoscópicas (ERCP com brushing e biópsia endobiliary) historicamente têm sensibilidade limitada. Estudos mostram sensibilidade de brush cytology ao redor de 40–45%, enquanto biópsias direcionadas melhoraram o rendimento. A introdução da cholangioscopia por operador único (DSOC / SpyGlass) elevou consideravelmente a sensibilidade: um ensaio prospectivo randomizado mostrou sensibilidade de ~68% para biópsia guiada por cholangioscopia vs ~21% para brushing, com especificidade muito alta em ambos os métodos — isto tornou a cholangioscopia uma ferramenta valiosa quando disponível. (Gerges et al. 2020).
  - Biomarcadores e líquidas: o CA19-9 tem sensibilidade moderada e especificidade alta (meta-análise de Liang et al. 2015), mas níveis aumentam em obstrução biliar benigna e 5–10% de pacientes Lewis-negativos não expressam CA19-9. Consequentemente, a EASL não recomenda CA19-9 isolado como ferramenta diagnóstica, mas aceita seu papel prognóstico e de acompanhamento (EASL 2025; Liang 2015).
  - Novas abordagens: estudos recentes exploram marcadores de metilação no bile e EVs (vesículas extracelulares) como ferramentas diagnósticas com sensibilidade elevada em amostras biliares; porém, por enquanto estas técnicas permanecem em contexto de pesquisa e não são recomendações de rotina. A EASL aponta o potencial das “liquid biopsies” (bile/plasma) — promissor, mas ainda experimental.

O ponto-chave é que o diagnóstico de eCCA frequentemente requer múltiplas modalidades — imagem avançada, técnicas endoscópicas repetidas e, quando disponível, cholangioscopia. A incapacidade de obter tecido não deve impedir decisões terapêuticas em

casos com forte suspeita clínica e imagenológica, mas limita o acesso a terapias sistêmicas dirigidas e trials.

Papel da cirurgia e do transplante hepático:

Ressecção: a ressecção com margens negativas (R0) continua sendo a única opção potencialmente curativa. Taxas de resecabilidade aplicáveis a eCCA giram em torno de 20–30% devido a apresentação tardia e extensão local; sobrevida a 5 anos pós-ressecção varia conforme série (25–40%) (EASL 2025 e séries multicêntricas).

Transplante hepático após protocolo neoadjuvante (Mayo/centros replicadores): para pCCA selecionado (lesões pequenas, N0, sem metástases), o regime neoadjuvante (quimioradioterapia seguida de LT) mostrou sobrevidas muito competitivas com resecção R0 — séries multicêntricas e experiências nacionais mostram 5-anos na faixa de ~55–69% em centros que aplicam o protocolo (Mayo Clinic e replicações europeias e norte-americanas). Apesar do sucesso, a inclusão é rigorosa e nem todos os pacientes completam o protocolo devido a progressão ou toxicidade (série irlandesa e séries multicêntricas). Assim, a LT é opção em centros experientes e em pacientes altamente selecionados.

A decisão entre ressecção extensa e tentativa de protocolo de LT depende de fatores anatômicos, nodais, função hepática e do contexto (disponibilidade de LT, prioridade e riscos). O maior desafio operacional é a seleção adequada — em centros que aplicam o protocolo Mayo, os resultados podem superar os da ressecção em casos específicos; porém, falta um RCT comparando ambas as estratégias de forma definitiva.

Tratamento sistêmico: evidência nível I e evolução recente (imunoterapia);

Quimioterapia clássica: cisplatina + gemcitabina (ABC-02) foi padrão de inscrição durante muitos anos.

Imunoterapia + quimioterapia (TOPAZ-1): o ensaio fase III TOPAZ-1 (durvalumab + gemcitabina/cisplatina vs placebo + gemcitabina/cisplatina) demonstrou ganho de sobrevida global (HR ≈ 0.76; mediana OS 12.9 vs 11.3 meses no follow-up atualizado) e aumento das taxas de sobrevida em 24 meses, estabelecendo a combinação com anti-PD-L1 como novo padrão de primeira linha para muitos pacientes com BTC avançado — inclusão de eCCA dentre as populações do estudo. Resultados similares de benefício com inibição PD-1/PD-L1 em combinação com quimioterapia foram corroborados por outros estudos (Keynote-966 com pembrolizumab também demonstrou benefício). Essas evidências levaram à recomendação, por EASL e NCCN, da incorporação de imunoterapia ao esquema citostático na primeira linha para doença avançada.

Apesar do benefício estatisticamente significativo, o ganho em mediana absoluta é modesto e os melhores respondentes parecem concentrar-se em subgrupos (por exemplo, tumores com alta imunogenicidade). Assim, a integração da imunoterapia representa um avanço prático e imediato, mas ressalta a necessidade de biomarcadores preditivos (MSI, TMB, PD-L1, assinaturas inflamatórias) para melhor seleção.

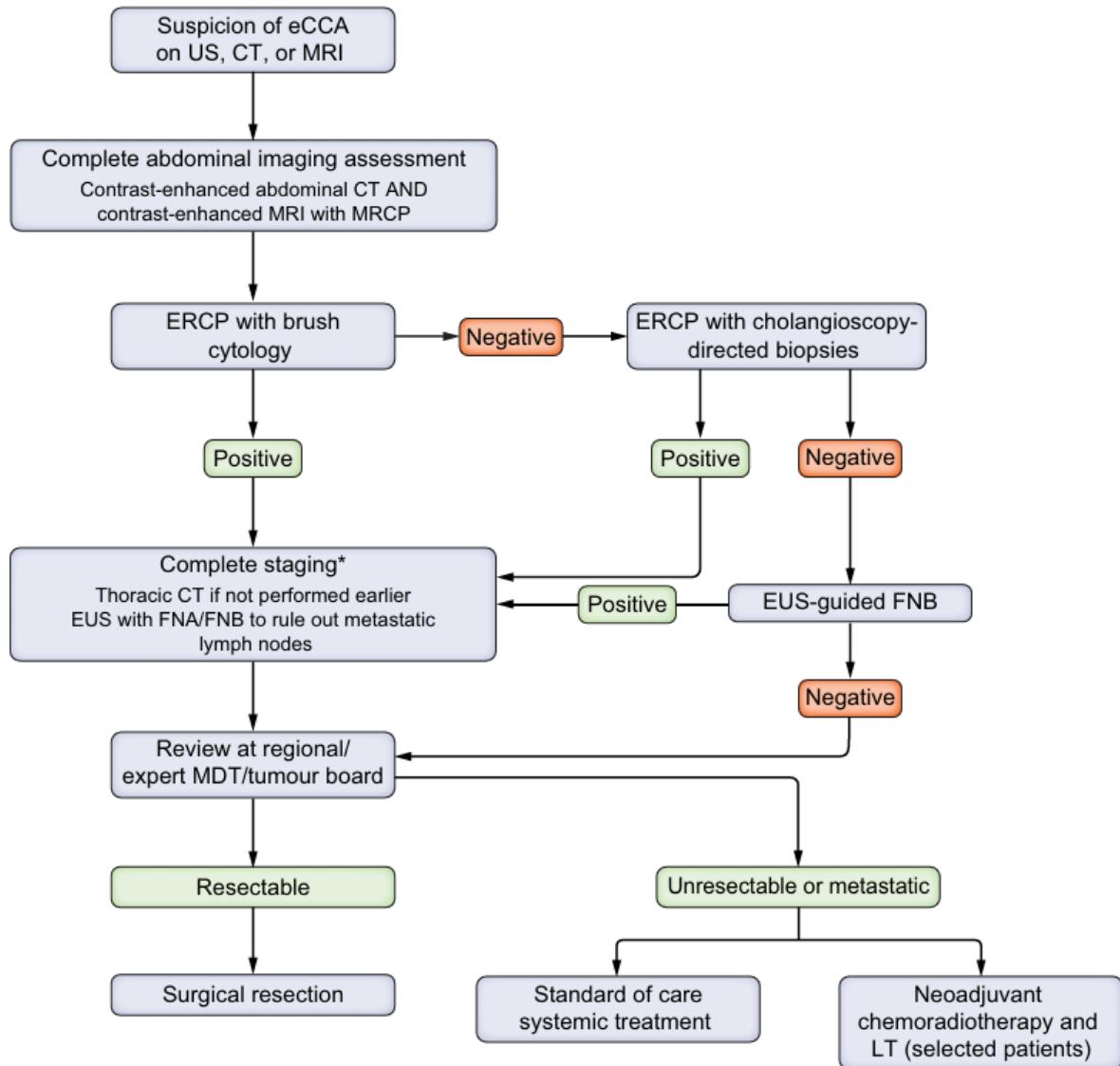


Figura 3: Algoritmo para diagnóstico e terapêutica do Colangiocarcinoma Extra-Heático (EASL, 2025).

A caracterização molecular do BTC revela um “long tail” de alterações acionáveis — FGFR2/IDH1 (predominantes em iCCA), HER2 amplificações/amplificações e mutações em uma parcela dos eCCA, e alterações mais frequentes de KRAS/TP53 em eCCA (EASL, estudos de perfilagem). Ensaios de agentes dirigidos (inibidores de HER2, inibidores de FGFR, inibidores de IDH1) demonstraram atividade em subgrupos moleculares, embora a prevalência destas alterações em eCCA seja menor do que em iCCA. Para eCCA especificamente, a presença de HER2 (ERBB2) pode abrir a opção de terapias anti-HER2 (ex.: trastuzumabe/pertuzumabe ou esquemas duais), conforme evidências de estudos de fase II e séries, enquanto casos com MSI-H/dMMR respondem bem a inibidores de checkpoint.

A recomendação prática é realizar profiling molecular (paineis NGS) em todos os pacientes com BTC avançado quando possível, para identificar variantes acionáveis — especialmente porque o número de agentes aprovados/compassionate use cresceu nos últimos anos. A limitação atual é a baixa prevalência de certas alterações em eCCA e o acesso restrito a testes e drogas dirigidas em muitos sistemas de saúde.

Além da obtenção diagnóstica, a endoscopia desempenha papel central no manejo paliativo (drenagem biliar, colocação de stents metálicos, RFA intraductal em centros selecionados). A EASL resume evidências e recomenda recomendações práticas: em dCCA a colocação de stent metálico coberto é preferível em cenário pré-operatório quando indicado; em pCCA, a escolha entre vias endoscópica e percutânea depende do tipo de lesão Bismuth e da expertise local. A colangioscopia dirigida aumenta a sensibilidade diagnóstica e é particularmente útil quando amostras convencionais são negativas.

O manejo endoscópico exige integração com a equipe cirúrgica, pois intervenções como drenagem podem tornar a imagem mais difícil e alterar a tomada de decisão. Procedimentos como EUS-guided biliary drainage têm emergido como alternativas quando ERCP falha.

Parâmetros como CA19-9 mostram utilidade prognóstica (níveis muito elevados associam-se a pior prognóstico; queda de CA19-9 durante tratamento correlaciona-se com melhor sobrevida em séries) — mas a interpretação deve ajustar-se para colesterol e estado Lewis-negativo. Outras proteínas (CEA), perfis de metilação e EVs na bile/polpas estão em investigação e podem melhorar a detecção precoce ou acompanhar resposta. A EASL recomenda registro sistemático de fatores de risco e uso de marcadores para acompanhamento pós-tratamento, com intervalos definidos de imagem e marcadores (p.ex. 3–4 meses no primeiro ano pós-ressecção).

A utilidade clínica de biomarcadores será máxima quando combinada: marcador sérico + imagem + profiling molecular + dados clínicos (por exemplo, escore prognóstico para selecionar vigilância mais intensiva). Estudos atuais tendem a apontar para painéis combinados em vez de biomarcadores isolados.

Principais áreas de necessidade e desenvolvimento:

- Estratificação molecular ampla para orientar terapias-alvo.
- Biomarcadores de resposta preditivos (quem se beneficiará de imunoterapia).
- Validação de painéis de metilação / bile-liquid biopsy como ferramentas de detecção precoce.
- Ensaios randomizados comparando trânsito terapêutico (ex.: ressecção vs protocolo de LT em subgrupos) — atualmente há poucas comparações definitivas.
- Apropriação de protocolos e acesso no contexto brasileiro, que exige adaptação local das recomendações internacionais. A EASL reforça a necessidade de esforços colaborativos globais para padronizar estadiamento, compartilhar bases de dados e permitir trials mais representativos.

A evolução do tratamento do eCCA tem sido incremental e condicionada à identificação de subgrupos moleculares e à integração de imunoterapia com quimioterapia. O desafio imediato é transferir avanços de centros de excelência e de trials internacionais para a prática rotineira, inclusive em países com recursos limitados. Pesquisas multimodais (imagem + molecular + endoscopia avançada) serão cruciais para deslocar o diagnóstico para fases menos avançadas e ampliar a janela de cura.

#### **4. Conclusão:**

O colangiocarcinoma extra-hepático permanece um grande desafio clínico, devido ao diagnóstico tardio, baixa taxa de ressecção curativa e resposta limitada às terapias convencionais. Nos últimos anos, houve avanços significativos no diagnóstico por imagem, incorporação de imunoterapias e terapias-alvo, bem como no uso do transplante hepático em casos selecionados. Contudo, a realidade brasileira exige maior disponibilidade de diagnóstico precoce, ampliação do acesso a terapias inovadoras e integração de protocolos adaptados ao sistema de saúde. O futuro do manejo do eCCA depende da personalização terapêutica, baseada em biomarcadores moleculares, e de esforços conjuntos para ampliar a detecção precoce e melhorar a sobrevida dos pacientes.

#### **5. Referências:**

- MARZIONI, M.; et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of extra-hepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, 2025.
- NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK – NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Biliary Tract Cancers. Version 2.2025. JNCCN, 2025.
- BOWLUS, C. L.; et al. AASLD practice guidance: Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma (includes guidance on CCA diagnosis/management). *AASLD Practice Guidance*, 2022/2023.
- VALLE, J.; et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *The New England Journal of Medicine*, v.362, n.14, p.1273–1281, 2010. (ABC-02 trial — padrão quimioterápico).
- OH, D. Y.; et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): resultados atualizados. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* / PubMed record, 2022–2024/2025 (atualizações de sobrevida).
- KELLEY, R. K.; et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone for advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966). *The Lancet*, 2023.
- ABOU-ALFA, G. K.; et al. Pemigatinib in previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements (FIGHT-202). *Lancet Oncology* / JCO / FDA summary, 2020–2021. (aprovação e dados de atividade em FGFR2).
- LAMARCA, A.; et al. Molecular profiling in daily clinical practice: utilidade do NGS e implicações para terapias-alvo em biliary tract cancer. Revisão, 2020.
- LIANG, B.; et al. Diagnostic accuracy of serum CA19-9 in patients with cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* / PubMed Central, 2015.
- WEN, L. J.; et al. Systematic review and meta-analysis sobre SpyGlass / cholangioscopia digital: sensibilidade e segurança na avaliação de estenoses biliares indeterminadas. *PMC* / revisão, 2020.

MAURO, A.; et al. The Role of Cholangioscopy in Biliary Diseases — revisão e evidências recentes (inclui dados sobre sensibilidade de biópsias guiadas por cholangioscopia). PMC, 2023.

BERTINATTI, J. P. P.; et al. Colangiocarcinoma: epidemiologia, histopatologia e implicações prognósticas em coorte de centro de referência do Sul do Brasil. Revista ABCD (São Paulo), 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil (relatórios e dados epidemiológicos nacionais). Rio de Janeiro: INCA, 2023.

GULAMHUSEIN, A. F.; et al. Liver transplantation in the management of perihilar cholangiocarcinoma: revisão de protocolos (protocolo Mayo e replicações). Revisão / PMC, 2015.

STENZINGER, A.; et al. Molecular profiling in cholangiocarcinoma: orientações práticas para patologia molecular e NGS. Revisão, 2024.