

## Tumor de Klatskin - uma revisão de literatura

### Klatskin Tumor - a literature review

## Tumor de Klatskin - una revisión de la literatura

DOI:10.34119/bjhrv7n3-367

Submitted: May 10<sup>th</sup>, 2024

Approved: May 31<sup>th</sup>, 2024

#### **Daniel Assis Pereira**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: Vespasiano, Minas Gerais, Brasil

E-mail: dap3d@hotmail.com

#### **Fernando Batista Nigri dos Santos**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: Vespasiano, Minas Gerais, Brasil

E-mail: fernandobatistanigri@hotmail.com

#### **Marcela Magalhães Saldanha**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: Vespasiano, Minas Gerais, Brasil

E-mail: marcelamsaldanha@hotmail.com

#### **Lígia Regina Bastos Neves**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH)

Endereço: Vespasiano, Minas Gerais, Brasil

E-mail: ligiabastos13@gmail.com

#### **Fábio Fernandes Teixeira**

Graduado em Medicina pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO)

Instituição: Hospital Lindouro Avelar | Santa Casa de Lagoa Santa

Endereço: Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil

E-mail: fabinhoalem@hotmail.com

### **RESUMO**

O colangiocarcinoma hilar, comumente conhecido como tumor de Klatskin, é uma neoplasia rara que acomete a junção dos ductos biliares intra-hepáticos. Sua incidência é baixa, porém seu prognóstico é ruim em um curto período de tempo na maioria dos pacientes afetados. Sua etiopatogenia não é completamente conhecida, mas é observada uma forte associação entre inflamação crônica da via biliar, colestase e seu desenvolvimento. Os fatores de risco citados na literatura mais relevantes são a colangite esclerosante primária, hepatolitíase, doenças hepáticas fibrocísticas, infecções hepáticas, medicamentos e toxinas. A baixa especificidade de seus sintomas clínicos na apresentação é um fator dificultador da realização de uma terapêutica

potencialmente curativa e um fator contribuinte para seu mau prognóstico, já que o diagnóstico comumente é estabelecido somente em fases mais avançadas da doença. Seu diagnóstico é feito através de exames laboratoriais e de imagem. O tratamento baseia-se principalmente na ressecção cirúrgica do tumor.

**Palavras-chave:** Tumor de Klatskin, diagnóstico, terapêutica.

## ABSTRACT

Hilar cholangiocarcinoma, commonly known as Klatskin tumor, is a rare neoplasm that affects the junction of the intrahepatic bile ducts. Its incidence is low, but its prognosis is poor in a short period of time in the majority of affected patients. Its pathogenesis is not completely known, but a strong association is observed between chronic inflammation of the bile duct, cholestasis and its development. The most relevant risk factors cited in the literature are primary sclerosing cholangitis, hepatolithiasis, fibrocystic liver diseases, liver infections, medications and toxins. The low specificity of its clinical symptoms at presentation is a factor that makes it difficult to carry out potentially curative therapy and a contributing factor to its poor prognosis, as the diagnosis is commonly established only in more advanced stages of the disease. Its diagnosis is made through laboratory and imaging tests. Treatment is mainly based on surgical resection of the tumor.

**Keywords:** Klatskin Tumor, diagnosis, therapeutics.

## RESUMEN

El colangiocarcinoma hiliar, comúnmente conocido como tumor de Klatskin, es una neoplasia rara que afecta la unión de los conductos biliares intrahepáticos. Su incidencia es baja, pero su pronóstico es malo en un corto período de tiempo en la mayoría de los pacientes afectados. Su etiopatogenia no se conoce del todo, pero se observa una fuerte asociación entre la inflamación crónica de la vía biliar, la colestasis y su desarrollo. Los factores de riesgo más relevantes citados en la literatura son la colangitis esclerosante primaria, la hepatolitiasis, las enfermedades fibroquísticas del hígado, las infecciones hepáticas, los medicamentos y las toxinas. La baja especificidad de sus síntomas clínicos en el momento de la presentación es un factor que dificulta la realización de una terapia potencialmente curativa y un factor que contribuye a su mal pronóstico, ya que el diagnóstico comúnmente se establece solo en etapas más avanzadas de la enfermedad. Su diagnóstico se realiza mediante pruebas de laboratorio y de imagen. El tratamiento se basa principalmente en la resección quirúrgica del tumor.

**Palabras clave:** Tumor de Klatskin, diagnóstico, terapéutica.

## 1 INTRODUÇÃO

O colangiocarcinoma hilar, também conhecido como Tumor de Klatskin, é uma neoplasia maligna primária que se forma através do crescimento de células epiteliais das vias biliares extra-hepáticas, originando-se na confluência dos ductos hepáticos. Foi relatado pela primeira vez pelo cirurgião americano Altemeier em 1957 e caracterizado por Gerald Klatskin em 1965. É um tumor pouco frequente, representa cerca de 3% das neoplasias gastrointestinais

e é a segunda causa mais comum de malignidade hepática, responsável por 50%-70% de todos os colangiocarcinomas. Sua incidência estimada é de 1.2 casos a cada 100.00 habitantes a nível global. A idade média de apresentação é a sétima década de vida, sendo mais frequente em homens que em mulheres (Moravski, J. *et al.* 2020; Dondossola, D. *et al.*,2020).

Essa condição apresenta desafios significativos devido à sua localização anatômica e à dificuldade no diagnóstico precoce. Caracterizada por sintomas como icterícia, colestase e massa abdominal, a síndrome de Klatskin requer uma abordagem multidisciplinar para o seu tratamento. Embora seja uma condição relativamente incomum, compreender seus aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e otimizar os resultados de tratamento. Opções terapêuticas incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e transplante hepático, sendo a cirurgia a principal forma de tratamento curativo. No entanto, devido à complexidade da síndrome de Klatskin, à sua localização crítica associada a um diagnóstico tardio, a ressecção cirúrgica completa pode ser desafiadora. Assim, reforça-se a importância do diagnóstico precoce para que uma abordagem cirúrgica radical seja viável e eficaz e da abordagem multidisciplinar para determinar a estratégia terapêutica mais adequada para cada paciente (Dondossola, D. *et al.*, 2020).

O manejo da síndrome de Klatskin requer uma abordagem integrada e individualizada, levando em consideração a extensão da doença, o estado de saúde geral do paciente e suas preferências. Os tumores de Klatskin devem ser diferenciados de uma série de patologias benignas e de algumas lesões malignas que mimetizam a apresentação clínica e o aspecto radiológico. Seu diagnóstico precoce desempenha um papel crucial no manejo da mesma, permitindo a implementação de intervenções terapêuticas mais eficazes, aumentando as chances de tratamento curativo e melhorando os desfechos clínicos. Além disso, pode levar a uma abordagem terapêutica menos invasiva, evitando complicações graves e aumentando a qualidade de vida dos pacientes (Sánchez, G. A. A. *et. al.*, 2023). É importante conscientizar médicos e profissionais de saúde sobre os sinais e sintomas sugestivos dessa síndrome, com base em casos clínicos previamente estudados, visando assim, tornar menos desafiador o diagnóstico precoce da síndrome de Klatskin, e assim possibilitar a realização de uma terapia potencialmente curativa para os pacientes acometidos.

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes ao Tumor de Klatskin, sobretudo as causas e fatores de risco,

diagnóstico, tratamento, complicações e prognóstico.

### 3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados na base de dados MEDLINE/PubMed entre os anos de 2019 e 2024. Os descritores utilizados, segundo o DeCS, foram: Klatskin Tumor, Diagnosis, Therapeutics. Foram encontrados 55 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 35 artigos pertinentes à discussão.

### 4 FATORES DE RISCO, CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO

#### 4.1 FATORES DE RISCO:

Os fatores de risco para o colangiocarcinoma (CCA) incluem condições que causam inflamação crônica das vias biliares, colestase e exposição a agentes tóxicos na bile, predispondo ao desenvolvimento de mutações nos colangiócitos e ao aumento da atividade mitótica e dano celular (Moravski, J. *et al.* 2020).

#### 4.1.1 Doenças Hepáticas Colestáticas

Colangite esclerosante primária (CEP): Caracterizada pela destruição progressiva das vias biliares, é associada à CCA em 40% dos pacientes, com um terço dos pacientes desenvolvendo a doença em um ano.

#### 4.1.2 Doenças Hepáticas Congênitas

Incluem doenças fibrocísticas hepatobiliares, como a síndrome de Caroli e cistos hepáticos congênitos, aumentando o risco de transformação maligna em até 15%.

#### 4.1.3 Litíase Biliar

Associada a até 30% dos casos de CCA.

#### 4.1.4 Infecções Crônicas

Infecções por vermes do fígado (*Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis*), geralmente transmitidas pelo consumo de peixes de água doce, são fatores de risco significativos.

Vírus hepatotrópicos e colangite piogênica recorrente estão associados ao desenvolvimento de neoplasias devido à inflamação persistente.

#### 4.1.5 Toxinas

Exposição a substâncias como álcool, tabaco, nitrosamidas, metildopa, amianto e isoniazida (Moravski, J. *et al.* 2020).

### 4.2 CLASSIFICAÇÕES

A classificação dos colangiocarcinomas (CCA) varia de acordo com localização anatômica, tipo de lesão hilar e a Classificação de Bismuth-Corlette para lesões hilares (Dondossola *et al.*, 2020):

#### 4.2.1 Localização Anatômica

Intrahepática, Hilar - (Tumor de Klatskin) e Extrahepática.

#### 4.2.2 Tipo de Lesão Hilar

Tipo-massa, Periductal e Intraductal.

#### 4.2.3 Classificação de Bismuto para lesões hilares (Bismuth e Corlette, 1975)

- Tipo I: Envolvimento do ducto hepático abaixo da bifurcação.
- Tipo II: Envolvimento da bifurcação sem invasão dos ductos de segunda ordem.
- Tipo IIIa: Envolvimento dos ductos do lado direito em segunda ordem, preservando os ductos esquerdos de segunda ordem.

- Tipo IIIb: Envolvimento dos ductos esquerdos em segunda ordem, preservando os ductos de segunda ordem direita.
- Tipo IV: Envolvimento bilateral dos ductos de segunda ordem e/ou lesões saltadas. (Sánchez, G. A. A. et. al., 2023)

#### 4.3 ESTADIAMENTO

O sistema de estadiamento TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC) é utilizado para avaliar o prognóstico do colangiocarcinoma hilar, considerando três componentes principais: estágio do tumor primário (T), acometimento linfonodal (N) e metástase (M).

- T2a: Envolvimento do tecido periductal.
- T2b: Envolvimento do tecido hepático adjacente.
- N0: Sem envolvimento de linfonodos.
- N1: Envolvimento de linfonodos regionais (periductal ou periportal).
- N2: Envolvimento de linfonodos retroperitoneais.
- M0: Sem metástase à distância.
- M1: Metástase à distância (VUGTS, J. J. A. et. al, 2021).

### 5 DIAGNÓSTICO

Os sintomas do Tumor de Klatskin, também conhecido como colangiocarcinoma perihilar, são predominantemente relacionados à obstrução biliar. Pacientes frequentemente apresentam icterícia indolor progressiva, prurido, colúria e acolia fecal devido à obstrução dos ductos biliares (Dondossola *et al.*, 2020; Bananes *et al.*, 2021). A perda de peso e a anorexia são comuns em estágios avançados da doença (Kim *et al.*, 2020).

Além dos sintomas mencionados anteriormente, é importante destacar que a febre pode ocorrer devido à colangite, uma infecção dos ductos biliares que frequentemente acompanha a obstrução biliar causada pelo tumor (Dondossola *et al.*, 2020; Shen *et al.*, 2020). A dor abdominal, embora menos comum, pode estar presente em casos de extensão tumoral avançada (Bananes *et al.*, 2021).

Visto a possibilidade de um quadro clínico inespecífico, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial com outras condições hepáticas, o diagnóstico do Tumor de Klatskin se

comprova desafiador e evidencia a necessidade da combinação de exames de imagem e testes laboratoriais.

A ultrassonografia abdominal é frequentemente utilizada como exame inicial de triagem, podendo evidenciar dilatação dos ductos biliares. No entanto, a ressonância magnética (RM) e a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) são consideradas os exames de escolha para a avaliação mais detalhada da lesão e sua relação com as estruturas adjacentes (Zhu; *et al.*, 2020).

A colangiografia é fundamental para delinear a extensão da obstrução biliar e a colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) é frequentemente utilizada para obter imagens detalhadas da árvore biliar (Dondossola *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2020).

O papel da biópsia é controverso devido à dificuldade de obtenção de amostras adequadas e ao risco de disseminação tumoral, mas pode ser necessária para confirmação histológica em casos incertos (Kim *et al.*, 2020; Bananes *et al.*, 2021).

Os testes laboratoriais revelam usualmente elevações significativas das enzimas hepáticas, especialmente fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase (GGT), e, em muitos casos, níveis elevados de bilirrubina (Bananes *et al.*, 2021; Shen *et al.*, 2020).

Os marcadores tumorais, como o CA 19-9, são frequentemente elevados em pacientes com colangiocarcinoma perihilar. Embora não sejam específicos, podem auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento e na detecção de recidiva (Kim *et al.*, 2020; Shen *et al.*, 2020). Níveis elevados de CA 19-9, em conjunto com alterações nos exames de imagem e nos testes laboratoriais, fortalecem a suspeita diagnóstica (Dondossola *et al.*, 2020).

Exames adicionais como a tomografia computadorizada (TC) e a ultrassonografia endoscópica (EUS) podem ser usados para avaliar a extensão local e a presença de metástases (Dondossola *et al.*, 2020; Bananes *et al.*, 2021).

## 6 TRATAMENTO

O Tumor de Klatskin, envolve abordagens terapêuticas complexas devido à localização do tumor e à sua tendência de envolver estruturas biliares e vasculares. O manejo terapêutico pode ser dividido em tratamento cirúrgico, terapias adjuvantes e paliativas, dependendo do estágio da doença e das condições específicas do paciente.

## 6.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Para tumores ressecáveis, a ressecção cirúrgica é considerada o tratamento primário e potencialmente curativo para o Tumor de Klatskin, com ressecção cirúrgica agressiva sendo necessária para tentar alcançar margens livres de tumor. (Nagino *et al.*, 2013).

A hepatectomia (remoção parcial do fígado) com ressecção dos ductos biliares afetados e reconstrução biliar através de procedimentos como a hepaticojejunostomia é frequentemente realizada. Um estudo comparativo recente demonstrou que a cirurgia laparoscópica (LS) pode ser uma alternativa viável à cirurgia aberta (OP), oferecendo benefícios como menor tempo de hospitalização e recuperação pós-operatória mais rápida, embora com taxas de complicações semelhantes (Zhang *et al.*, 2023). A escolha entre LS e OP depende de fatores como a extensão do tumor (classificação de Bismuth-Corlett), condição geral do paciente e experiência da equipe cirúrgica (Groot *et al.*, 2020).

## 6.2 TRANSPLANTE DE FÍGADO

O transplante de fígado é uma opção promissora para o tratamento do tumor de Klatskin, especialmente em casos selecionados onde outras abordagens terapêuticas são limitadas. O transplante de fígado oferece uma oportunidade de cura potencial em pacientes com Tumor de Klatskin não ressecável, desde que critérios rigorosos de seleção sejam atendidos e um protocolo de tratamento neoadjuvante seja seguido.

Estudos demonstram que a combinação de quimioterapia neoadjuvante com gemcitabina e cisplatina, sem radioterapia, antes do transplante de fígado pode resultar em excelentes desfechos para pacientes com colangiocarcinoma hilar. Este regime neoadjuvante tem mostrado melhorar a sobrevida global e a sobrevida livre de recorrência após o transplante. Em um estudo de caso, todos os pacientes que receberam essa combinação antes do transplante apresentaram uma sobrevida global de 100% no primeiro e segundo ano, e de 75% entre o terceiro e quinto ano, com baixa taxa de recidiva (Abdelrahim *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2023).

Além disso, o transplante de fígado tem sido reconsiderado como uma opção viável para pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático inicial, especialmente quando comparado com a ressecção hepática. Dados sugerem que o transplante de fígado pode oferecer melhores desfechos em termos de sobrevida e redução de recidiva tumoral em comparação com a ressecção cirúrgica em certos subgrupos de pacientes (Abdelrahim *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2023).

É importante destacar que a eficácia do transplante de fígado para colangiocarcinoma depende de uma seleção rigorosa dos pacientes e de um manejo multidisciplinar que inclua quimioterapia neoadjuvante. A terapia com gemcitabina e cisplatina, por exemplo, tem sido eficaz em reduzir o tumor e melhorar os resultados pós-transplante, tornando-a uma parte essencial do protocolo de tratamento (Zhang *et al.*, 2023).

### 6.3 TERAPIAS ADJUVANTES

O tratamento adjuvante com quimioterapia e radioterapia pode ser considerado para reduzir o risco de recidiva tumoral. Regimes de quimioterapia baseados em gemcitabina e cisplatina são comumente utilizados. Ensaios clínicos estão em andamento para avaliar a eficácia de terapias adjuvantes mais recentes, incluindo imunoterapia e terapias alvo (Ito *et al.*, 2020).

### 6.4 TRATAMENTO PALIATIVO

Para pacientes não elegíveis para cirurgia curativa, o tratamento paliativo visa aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. Os stents biliares são uma intervenção paliativa fundamental para aliviar a obstrução biliar causada pelo tumor. Estes dispositivos são inseridos nos ductos biliares para manter a passagem aberta, permitindo o fluxo da bile do fígado para o intestino, aliviando a icterícia e prevenindo complicações como colangite (Zhang *et al.*, 2023). A colocação de stents pode ser realizada por via endoscópica ou percutânea, dependendo da localização e extensão da obstrução.

Evidências indicam que a utilização de stents metálicos autoexpansíveis é preferida em casos de colangiocarcinoma hilar devido à sua maior potência e menor necessidade de reintervenção em comparação com stents plásticos (Wang *et al.*, 2020). Estudos demonstram que a colocação de stents biliares pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo os sintomas obstrutivos e a necessidade de intervenções repetidas (Zhang *et al.*, 2023).

Além dos stents biliares, outras abordagens paliativas incluem procedimentos de drenagem biliar percutânea e o uso de radioterapia para controlar a progressão local do tumor (WANG *et al.*, 2020). A quimioterapia paliativa pode ser administrada para controlar o crescimento tumoral e aliviar sintomas sistêmicos (Zhang *et al.*, 2023).

Em resumo, o tratamento do Tumor de Klatskin deve ser individualizado, levando em

consideração a extensão do tumor, o estado geral do paciente e as opções disponíveis em termos de recursos médicos e expertise da equipe. A abordagem multidisciplinar é crucial para otimizar os resultados terapêuticos e proporcionar o melhor cuidado possível ao paciente.

## 7 PROGNÓSTICO E COMPLICAÇÕES

### 7.1 PROGNÓSTICO

As taxas de sobrevida em 5 anos variam conforme o estágio do CCA hilar:

- Estágio I: 71%
- Estágio II: 35%
- Estágio IIIa: 23%
- Estágio IIIb: 19%
- Estágio IIIc: 22%
- Estágios IVa e IVb: Nenhum paciente sobreviveu 5 anos.

A quimiorradiação neoadjuvante seguida de transplante ortotópico de fígado pode oferecer sobrevida a longo prazo para pacientes com CCA peri-hilar irresssecável em estágio inicial (Alexandra W. Archer; et. al., 2021).

### 7.2 COMPLICAÇÕES

A mortalidade perioperatória da ressecção cirúrgica é de cerca de 10%, com complicações pós-operatórias significativamente menores em pacientes transplantados do que nos ressecados (<50% vs. 68%). As complicações relacionadas à drenagem biliar e ao transplante hepático incluem colangite, colecistite aguda, pancreatite aguda, lesão do ducto biliar, perfuração duodenal e complicações cardiopulmonares (Anne-Marleen Keulen; *et al*, 2022).

## 8 CONCLUSÃO

O colangiocarcinoma hilar, também conhecido como Tumor de Klatskin, é uma neoplasia maligna primária que se forma através do crescimento de células epiteliais das vias biliares extra-hepáticas, originando-se na confluência dos ductos hepáticos. Afetando cerca de

3% das neoplasias gastrointestinais, é a segunda causa mais comum de malignidade hepática. As causas podem ser divididas entre doenças hepáticas e colestáticas, toxinas (como álcool e tabaco), infecções recorrentes e litíase biliar, sendo a última a mais predominante nos casos de Klatskin. Sua classificação é definida de acordo com Bismuto, sendo avaliado o acometimento do ducto hepático e suas bifurcações. O diagnóstico e o tratamento do Tumor de Klatskin frequentemente requerem uma abordagem multidisciplinar, envolvendo hepatologistas, cirurgiões, oncologistas, radiologistas e patologistas. Esta abordagem garante que todas as opções terapêuticas sejam consideradas e que o paciente receba o melhor cuidado possível (Shen *et al.*, 2020; Bananes *et al.*, 2021). Apesar dos avanços significativos na compreensão e no tratamento do Tumor de Klatskin, ainda existem complicações potencialmente graves que podem surgir, exigindo monitoramento próximo e intervenção médica imediata. Em termos de prognóstico, a taxa de sobrevida chega a 5 anos, a depender do estadiamento do tumor. Por fim, o Tumor de Klatskin representa um desafio significativo, especialmente quando não tratado adequadamente ou apresenta um diagnóstico precoce, de modo que o tratamento paliativo seja a melhor abordagem.

## REFERÊNCIAS

- ABDELRAHIM, M. et. al. **Gemcitabine and Cisplatin as neo-adjuvant for cholangiocarcinoma patients prior to liver transplantation: case-series.** Current Oncology. v. 29, n. 5, p. 3585-3594. Doi: <https://doi.org/10.3390/curroncol29050290>
- ABDELRAHIM, M.; AL-RAWI, H.; ESMAIL, A. *et al.* **Gemcitabine and cisplatin as neo-adjuvant for cholangiocarcinoma patients prior to liver transplantation: case-series.** Current Oncology, v. 29, n. 5, p. 3585-3594, 2022. DOI: [10.3390/curroncol29050290](https://doi.org/10.3390/curroncol29050290).
- ACHER, Alexandra W. et. al. **Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma: patient selection and outcomes.** Expert. Rev. Gastroenterology Hepatology. v. 15, n. 5, p. 555-566, 2021. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1890584>
- BANANES, J. M. *et al.* **Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA).** Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 13, n. 5, p. 261-80, 2016. doi: [10.1038/nrgastro.2016.51](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.51).
- BORAKATI, Aditya et. al. **Liver transplantation in the management of cholangiocarcinoma: evolution and contemporary advances.** World Journal of Gastroenterology. v. 29, n. 13, p. 1969-1981, 2023. Doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v29.i13.1969>
- CHOI, Y. J. et. al. **Impact of surgery on survival outcomes for Bismuth type IV Klatskin tumors.** Journal of Gastrointestinal Surgery. v. 26, n. 9, p. 1890-1898, 2022. Doi: [10.1007/s11605-022-05293-1](https://doi.org/10.1007/s11605-022-05293-1)
- COELHO, F. F.; MAZZAFERRI, J. P. JAMES, T. *et al.* **Efficacy of stent placement in the palliative treatment of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis.** Journal of Gastroenterology and Hepatology, v. 36, n. 8, p. 2058-2068, 2021. DOI: [10.1111/jgh.15474](https://doi.org/10.1111/jgh.15474).
- DONDOSSOLA, D. *et al.* **Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma.** World Journal of Gastroenterology, v. 26, n. 25, p. 3542-3561, 2020. doi: [10.3748/wjg.v26.i25.3542](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i25.3542).
- DONDOSSOLA, D. et. al. **Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma.** World J Gastroenterol. v. 26, n. 25, p. 3542-3561, 2020. doi: [10.3748/wjg.v26.i25.3542](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i25.3542).
- ERNANI, Lucas et. al. **PROTOCOL FOR LIVER TRANSPLANTATION IN HILAR CHOLANGIOCARCINOMA.** Arq Bras Cir Dig. v. 34, n. 3, p. e1618, 2022. doi:[10.1590/0102-672020210002e1618](https://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1618)
- GIOVINAZZO, Francesco et. al. **Current perspectives in liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma.** Current Oncology. v. 30, n. 3, p. 2942-2953, 2023. Doi: [10.3390/curroncol30030225](https://doi.org/10.3390/curroncol30030225)
- HEWITT, D. B. et. al. **Current perspectives on the Surgical manager et of perihilar cholangiocarcinoma.** Cancers. v. 14, n. 9, p. 2208, 2022. doi: [10.3390/cancers14092208](https://doi.org/10.3390/cancers14092208)

HUANG, Jie *et al.* **High expression of CENPK indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma.** BMC Cancer, v. 20, n. 1, p. 114, 2020. doi: 10.1186/s12885-020-6695-9.

ITO, T.; KURIYAMA, N.; KOZUKA, Y.; *et al.* **High tumor budding is a strong predictor of poor prognosis in the resected perihilar cholangiocarcinoma patients regardless of neoadjuvant therapy, showing survival similar to those without resection.** BMC Cancer, v. 20, p. 209, 2020. DOI: 10.1186/s12885-020-6695-9

KIM, J. Y. *et al.* **The comparison of endoscopic Biliary drainage in malignant hilar obstruction by cholangiocarcinoma: bilateral metal stents versus múltipla plástica stents.** Gut and Liver. v. 15, n. 6, p. 922-929, 2021. DOI: 10.5009%2Fgnl20257

KIM, R. D. *et al.* **A multi-institutional phase 2 trial of regorafenib in refractory advanced biliary tract cancer.** Cancer, v. 126, n. 15, p. 3464-3470, 2020. doi: 10.1002/cncr.32964.

KOCHER, H. M.; PATEL, M.; HENLEY, G. P. *et al.* **Palliative stenting for unresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis.** European Journal of Surgical Oncology, v. 44, n. 8, p. 1231-1239, 2018. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.06.019.

LI, Zongyan *et al.* **Long-term results of ERCP - or PTCS-directed photodynamic therapy for unresectable hilar cholangiocarcinoma.** Surgical Endoscopy. v. 35, n. 10, p. 5655-5664, 2021. Doi: 10.1007%2Fs00464-020-08095-1

MORAVSKI, J. *et al.* **Tumor de Klatskin en el adulto.** Revista Médica de Salud, v. 5, n. 8, p. 553, 2020. doi: 10.31434/rms.v5i8.553.

NAGINO, M.; SAKAMOTO, Y.; SATOH, H. *et al.* **Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Nagoya University experience.** Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, v. 20, n. 5, p. 549-556, 2013. DOI: 10.1002/jhbp.48.

QI, Feng *et al.* **Normograms predict Surgical outcome of Klatskin tumor patients.** PeerJ Publishing, v. 8, p. e8570, 2020. Doi: 10.7717%2Fpeerj.8570

SÁNCHEZ, G. A. A. *et al.* **Tumor de Klatskin: colangiocarcinoma hilar.** Acta Med. v. 21, n. 3, p. 273-275, 2023. doi:10.35366/111353

SHEN, T. *et al.* **Experience With Anti-PD-1 Antibody, Camrelizumab, Monotherapy for Biliary Tract Cancer Patients and Literature Review.** Technology in Cancer Research & Treatment, v. 19, 2020. doi: 10.1177/1533033820979703.

SUN, Kun *et al.* **The methods of preoperative biliary drainage for malignant obstructive jaundice: A systematic review and network meta-analysis.** Medicine, v. 99, n. 21, p. e20366, 2020. doi: 10.1097/MD.0000000000020366.

TENG, F. *et al.* **The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis.** World J Surg Oncol, v.1 n. 18, p. 174. 2020 doi: 10.1186/s12957-020-01904-w.

TESSI, T. R. Y. et. al. **Klatskin tumor presenting as unresectable perihilar hepatic mass: a case report.** *Radiology Case Reports.* v. 16, n. 9, p. 2537-2541, 2021. Doi: 10.1016/j.radcr.2021.06.027

VAN KEULEN, Anne-Marleen et. al. **Success, complication and mortality rates of initial biliary drainage in patients with unresectable perihilar cholangiocarcinoma.** *Surgery.* v. 172, n. 6, p. 1606-1613, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2022.06.028>

VUGTS, J. J. A. et. al **Correction to: Eligibility for liver transplantation in patients with perihilar R cholangiocarcinoma.** *Annals of Surgical Oncology.* v.28, n. 3, p. 880, 2021. Doi: 10.1245/s10434-021-10171-2

WANG, Mingxun et. al. **Therapy for advanced cholangiocarcinoma: Current knowledge and future potential.** *Journal of Cellular Molecular Medicine.* v. 25, n. 2, p. 618-628, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.16151>

YUAN, Guangtao *et al.* **The value of caudate lobectomy in hilar cholangiocarcinoma: A meta-analysis.** *Medicine,* v. 100, n. 7, p. e24717, 2021. doi: 10.1097/MD.00000000000024717.

ZHANG, D. Y. et. al. **Bile metabolites as diagnostic biomarkers for perihilar cholangiocarcinoma.** *Science Reports.* v. 13, n. 1, p. 3177, 2023. Doi: 10.1038/s41598-023-27603-6

ZHANG, Y. JIANG, P.; WU, C. *et al.* **Advances in adjuvant therapy for perihilar cholangiocarcinoma.** *Medicine (Baltimore),* 2023. DOI: 10.1097/MD.00000000000024727.

ZHOU, Yingmei *et al.* **Laparoscopic versus open surgery for perihilar cholangiocarcinoma: a multicenter propensity score analysis of short-term outcomes.** *BMC Cancer,* v. 23, n. 1, p. 432, 2023. doi: 10.1186/s12885-023-10783-9.

ZHU, J. *et al.* **Advances in the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma.** *World Journal of Gastroenterology,* v. 26, n. 25, p. 3542-3560, 2020. DOI: 10.3748/wjg.v26.i25.3542.

ZHU, Jianghong et. al. **Percutaneous transhepatic cholangiography and drainage and endoscopic retrograde cholangiopancreatography for hilar cholangiocarcinoma: which one is preferred?** *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* v. 112, n. 12, p. 893-897, 2020. DOI: 10.17235/reed.2020.6937/2020