

Actualización del manejo clínico del colangiocarcinoma intrahepático. Parte II: Etapificación y tratamiento

Alexandre Sauré Maritano¹, Carlos Mandiola Bunster¹, Deycies Gaete Letelier¹

Clinical management update of intrahepatic cholangiocarcinoma Part II: Staging and treatment

Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a primary liver tumor whose incidence is increasing worldwide. The prognosis is bleak, with a 5-year overall survival rate between 5% and 15%, although those with resectable disease have a survival rate of around 30%. Most patients present at advanced stages of the disease with limited resectability at diagnosis. The most widely used staging system is the TNM system of the American Joint Committee on Cancer, which considers tumor size and lymph node involvement as crucial factors for prognosis. Surgical resection is the only curative treatment, although only about 20% of patients are resectable at diagnosis. Recurrence is common, ranging from 50% to 70% in resected patients. There are different treatment modalities, including neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, radiotherapy, and local interventional therapies. Systemic therapy has shown limited benefits, but some studies suggest that adjuvant chemotherapy with capecitabine may improve survival. New targeted therapies and the potential role of liver transplantation in selected cases are currently under investigation.

Keywords: intrahepatic cholangiocarcinoma; therapeutics; combined modality therapy; hepatectomy; neoadjuvant therapy; adjuvant chemotherapy.

Resumen

El colangiocarcinoma intrahepático (CCIH) es un tumor primario del hígado cuya incidencia va en aumento en todo el mundo. El pronóstico es sombrío, con una supervivencia global a 5 años entre 5% y 15%, aunque aquellos con enfermedad resecable tienen una supervivencia de alrededor del 30%. La mayoría de los pacientes se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad con resecabilidad limitada al diagnóstico. El sistema de etapificación más utilizado es el TNM del *American Joint Committee on Cancer*, que considera el tamaño del tumor y la afectación ganglionar como factores cruciales para el pronóstico. La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo, aunque solo alrededor del 20% de los pacientes son resecables al momento del diagnóstico. La recurrencia es común, con tasas que varían entre 50% y 70% en pacientes resecados. Existen diferentes modalidades de tratamiento, incluyendo la quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, la radioterapia y terapias locales intervencionales. La terapia sistémica ha mostrado beneficios limitados, pero algunos estudios sugieren que la quimioterapia adyuvante con capecitabina puede mejorar la supervivencia. Actualmente se estudian nuevas terapias dirigidas y la posible función del trasplante hepático en casos seleccionados.

Palabras clave: colangiocarcinoma intrahepático; terapias combinadas; hepatectomía; terapia neoadyuvante; quimioterapia adyuvante.

¹Universidad de Chile- Hospital Clínico. Santiago, Chile.

Recibido el 2024-08-04 y aceptado para publicación el 2024-09-09

Correspondencia a:
Dr. Alexandre Sauré Maritano
asaurem@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Introducción

El presente artículo constituye la continuación de “Actualización del manejo clínico del Colangiocarcinoma Intrahepático. Parte I: Epidemiología, Clasificación y Diagnóstico”. El objetivo de esta revisión es entregar una actualización de los métodos de etapificación del Colangiocarcinoma Intrahepático (CCIH) y sus estrategias multimodales de tratamiento.

El CCIH se caracteriza por invasión temprana de los ganglios linfáticos y metástasis a distancia, presentándose en etapa avanzada de la enfermedad en la mayoría de los casos. Su pronóstico es pobre con una supervivencia global (SG) a 5 años entre el 5% y el 15%. Por otro lado, la supervivencia de pacientes con CCIH resecados es alrededor del 30% a 5 años. Se considera que aproximadamente entre el 10% y el 30% de los pacientes se presentan con enfermedad resecable al diagnóstico¹. Los pacientes que no reciben ninguna modalidad de tratamiento tienen una supervivencia menor a 12 meses².

Los desafíos del manejo clínico se expresan en una baja tasa de éxito terapéutico asociada a pobres resultados de supervivencia. En esta revisión narra-

tiva de la literatura pretendemos ofrecer una visión general actualizada de la evidencia disponible para el enfoque multidisciplinario del tratamiento del CCIH.

Materiales y Métodos

Se realiza una búsqueda de la literatura en la base de datos *PUBMED*, en inglés, incluyendo; estudios primarios, metaanálisis, artículos de revisión y revisiones sistemáticas, de los últimos 10 años. Se buscaron los siguientes términos *MeSH*, en el título o *abstract*; “t Chemotherapy” *Intrahepatic cholangiocarcinoma*”, “*Therapeutics*”, “*Combined Modality Therapy*”, “*Hepatectomy*”, “*Neoadjuvant Therapy*”, y, “*Adjuvant Therapy*”. Seleccionamos 21 artículos para los resultados.

Etapificación del colangiocarcinoma intrahepático

El sistema de etapificación más utilizado y recomendado es el del *American Joint Committee on Cancer AJCC* con el TNM 8° edición (Tabla 1). Incorpora un corte de tamaño de 5 cm para separar

Tabla 1. Estadificación de carcinomas de ductos biliares intrahepáticos (colangiocarcinoma intrahepático) según AJCC/UICC 8th edition

Sistema de clasificación AJCC (8th edición, 2017)			
pTX Tumor primario no puede ser evaluado			
pT0 Sin evidencia de tumor primario			
pTis Carcinoma in situ (tumor intraductal)			
pT1 Tumor solitario sin invasión vascular, ≤ 5 cm o > 5 cm			
pT1a tumor solitario ≤ 5 cm sin invasión vascular			
pT1b tumor solitario > 5 cm sin invasión vascular			
pT2 Tumor solitario con invasión vascular intrahepática; o múltiples tumores, con o sin invasión vascular			
pT3 Tumor que perfora peritoneo visceral			
pT4 Tumor que compromete estructuras extrahepáticas locales por invasión directa			
N0 Sin metástasis linfonodal regional			
N1 Metástasis linfonodal regional presente			
M0 Sin metástasis a distancia			
M1 Metástasis a distancia presente, incluye la barrera nodal N2			
Etapa	T	N	M
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Abreviaturas: AJCC, American Joint Committee on Cancer.

la categoría T1 en dos subgrupos (T_{1A} y T_{1B}), ya que el tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente, y, su incremento se asocia con peor grado histológico y con invasión microscópica vascular³. Registros internacionales muestran que tumores > 5 cm tienen peor supervivencia (HR 1,36), y, mayor riesgo de recurrencia (HR 1,37)^{4,5}. En pacientes sin invasión linfonodal, los T2 y T3 tienen supervivencia mediana de 25 y 27 meses, y, supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 14 y 15 meses, respectivamente, sugiriendo que la categoría T3 no refleja de forma precisa ni el pronóstico ni la biología tumoral. Para una linfadenectomía etapificadora se recomienda la disección de al menos 6 linfonodos⁵.

La laparoscopia de etapificación identifica metástasis ocultas que evitan la resección quirúrgica en el 25 a 36% de los pacientes. Por lo tanto, se recomienda su realización asociada o no a ecografía intraoperatoria de forma rutinaria en pacientes con factores de riesgo de metástasis ocultas; como, enfermedad multicéntrica, altos niveles de CA 19-9, invasión vascular cuestionable o sospecha de enfermedad peritoneal⁶.

El compromiso linfonodal puede estar en hasta el 25-50% de los pacientes que van a cirugía, siendo el factor pronostico más importante de recurrencia temprana. Los linfonodos regionales comprometidos con mayor probabilidad dependen de la lateralidad del tumor dentro del hígado. El CCIH izquierdo drena a los frénicos inferiores, hiliares (conducto biliar común, arteria hepática, vena porta y cístico), y gastrohepáticos. A diferencia del CCIH derecho, que drena preferentemente en los linfonodos hiliares, periduodenales y peripancreáticos. Para todos los CCIH la invasión del tronco celiaco, peri-aorta y/o linfonodos pericavos se consideran M₁⁶.

Recurrencia

Un metaanálisis de 57 estudios (4.756 pacientes) identificó los siguientes factores de riesgo para recurrencia; metástasis ganglionar (riesgo relativo 2,09), microinvasión de vasos sanguíneos (riesgo relativo 1,87), multifocalidad (riesgo relativo 1,70), grado histológico bajo (riesgo relativo 1,5) y tumor > 5 cm (riesgo relativo 1,09)³. El manejo de las recurrencias debe ser analizado individualmente. Un estudio retrospectivo multicéntrico alemán de 156 pacientes con recurrencia del CCIH reexplorados, reportó una mediana de supervivencia de 65 meses, con tasas de supervivencia al primer, tercer y quinto año del 98%, 78% y 57%, respectivamente⁷. Esto refuerza la necesidad de discutir casos de pacientes con enfermedad recurrente en comités multidisciplinares en presencia de un cirujano hepático con experiencia.

Tratamiento multimodal

La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo, sin embargo, se han estudiado distintas estrategias que llevan al manejo multimodal del CCIH con; quimioterapia sistémica y regional, neoadyuvante y adyuvante, inmunoterapia, radioterapia sistémica, radioterapia intraarterial y las terapias locales ablativas. Por otro lado, en el último tiempo se ha investigado el rol del Trasplante Hepático en el manejo del CCIH precoz.

1. Resección hepática

La resección hepática representa la base de cualquier terapia con intención curativa (Figura 1), aunque aproximadamente solo el 20% de los

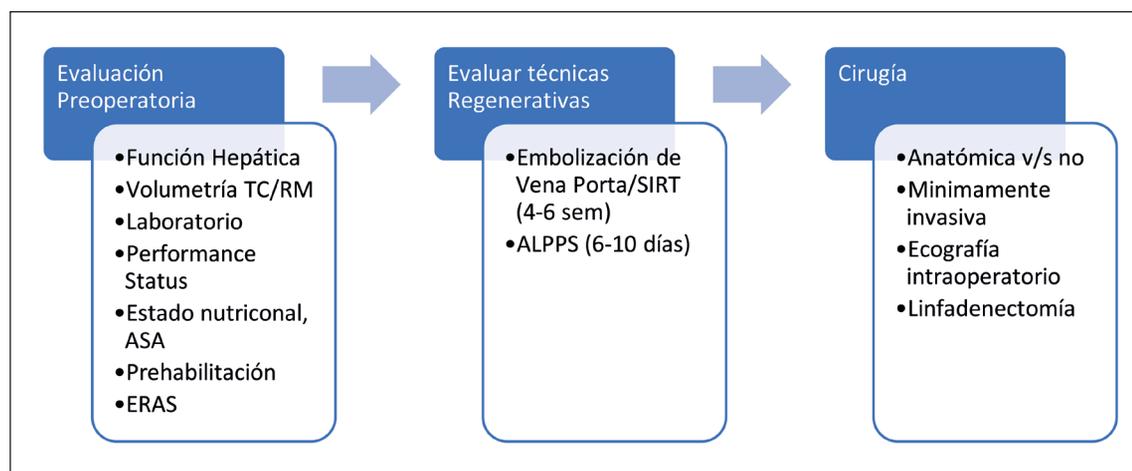


Figura 1. Esquema del manejo quirúrgico del Colangiocarcinoma Intrahepático. Adaptado de Krenzien, F.; et al. Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma-A Multidisciplinary Approach. Cancers 2022, 14, 362. <https://doi.org/10.3390/cancers14020362>

casos son resecables en el momento del diagnóstico⁸. El objetivo terapéutico de la cirugía es una resección completa R0, conservando un remanente hepático funcional (mínimo 2 segmentos contiguos con adecuado flujo de entrada y salida, y, drenaje biliar), y, con radicalidad oncológica. Estos factores son determinantes para una cirugía exitosa, además del estado de salud del paciente⁸. La supervivencia media post resección es de 28 a 30 meses, con una SG a 5 años de aproximadamente el 30%, con posibilidades de curación cercanas al 10% en casos seleccionados^{3,9,10}. La SLE se calcula en alrededor de 20 meses. En contraste con los casos no operables, la tasa de SG a 5 años es inferior al 5%^{8,11}. La morbimortalidad postoperatoria suele ser frecuente, asociada a regular supervivencia posoperatoria, dado que la mayoría de los casos requieren una resección hepática extendida¹². Se considera enfermedad irresecable si hay; compromiso de estaciones linfonodales consideradas M₁ (tronco celíaco o intercavo-aórticos), enfermedad multicéntrica o multifocal bilateral, compromiso de la arteria hepática común o de sus ramas bilateral, y/o, la presencia de enfermedad extrahepática.

Con los criterios de resecabilidad se alcanza R0 en cerca del 85%, con enfrentamientos quirúrgicos agresivos, lamentablemente, la recurrencia tumoral ocurre en 50-70% de los pacientes en una media de 26 meses¹³. La baja tasa de curación se debe a la dificultad para lograr márgenes libres, a la presencia de metástasis, y compromiso vascular al diagnóstico, dado por la detección tardía en muchos casos¹⁴. Así, se estima que para lograr una resección R0, el 70% de los pacientes requerirá una hepatectomía extendida, precisando el 20% de resección del colédoco y el 5% de resección vascular, principalmente venosa. Esta resección radical presenta morbilidad superior al 50% y mortalidad de hasta 7%¹⁵. La única serie nacional corresponde a nuestra serie de 30 pacientes sometidos a resección quirúrgica por CCIH, con una tasa de resecabilidad de 87% (n = 26/30), logrando una sobrevida global a 5 años de 25%¹⁶.

Los factores post resección asociados a mal pronóstico son; márgenes positivos, tamaño y número de lesiones, invasión vascular, presencia de cirrosis asociada, multifocalidad, y el más importante, metástasis ganglionar (entre el 30-40% de los pacientes resecados). La recurrencia afecta al 50% de los pacientes resecados al año, siendo la intrahepática la más común (61%), seguida por el compromiso de ganglios linfáticos (20-30%) y carcinomatosis peritoneal (20%)^{8,13}.

2. Trasplante hepático

El trasplante hepático (TH) no es una indicación estándar para el tratamiento del CCIH, la experiencia es limitada y, en la mayoría de los centros de trasplante, la presencia de CCIH es una contraindicación para el mismo¹⁴. Lo más frecuente es que se diagnostique un colangiocarcinoma incidental en la biopsia del explante de un paciente que recibe un TH, ya sea por Colangitis Esclerosante Primaria, o, por diagnóstico erróneo de Carcinoma Hepatocelular (CHC) en un hígado cirrótico. Los primeros reportes de TH en CCIH mostraron una SG al año de 53% en una cohorte de 17 pacientes¹⁷. Recientemente, un metaanálisis de 8 estudios, con 355 pacientes reportó una SG al año, a los 3 y 5 años de, 75%, 56% y 42%, respectivamente¹⁸. Aquellos pacientes trasplantados con CCIH muy precoz (tumor ≤ 2 cm), tenían el diagnóstico preoperatorio de CHC, y tuvieron resultados prometedores y comparables con los de TH en CHC dentro de los Criterios de Milán¹⁹. El TH es, en efecto, una modalidad de tratamiento efectivo en un selecto grupo de pacientes cirróticos con CCIH localizado.

3. Terapia sistémica

a. Quimioterapia neoadyuvante (QNA)

La quimioterapia neoadyuvante (QNA) podría estar indicada con mayor evidencia en casos *borderline* o irresecables, con el objetivo de lograr una disminución de la carga tumoral (*downstaging*)⁸. Un estudio multicéntrico que comparó 62 pacientes con CCIH avanzado que recibieron quimioterapia preoperatoria *versus* 995 pacientes sin quimioterapia no encontró diferencias significativas en la SG (47 vs 37 meses) ni en la SLE (34 vs 29 meses)²⁰. Por otro lado, un estudio con pacientes con CCIH en etapa I-III resecados, mostró que la QNA se asoció con mejor SG que la quimioterapia adyuvante (mediana de SG 40 vs 33 meses; HR 0,78; IC95% 0,64-0,94, p = 0,01). La SG al año y los 5 años en el grupo que recibió QNA fue de 86% y 43% respectivamente, comparado con 85% y 32% para el grupo con quimioterapia adyuvante²¹. Otro estudio de cohorte de más de 4.000 pacientes, después de un análisis de emparejamiento por puntaje de propensión, demostró que la QNA se asoció a un 23% menos de riesgo de morir comparado con la cirugía sola²².

Existen varios regímenes de QNA, a menudo se utiliza una combinación de gemcitabina-cisplatino, basados en el ensayo ABC-02, pero existen una variedad de combinaciones posibles (leucovorina/

fluorouracilo/cisplatino, capecitabina-cisplatino, cisplatino solo, gemcitabina-oxaliplatino, FOLFIRINOX, etc) con tasas de conversión variables reportadas⁸. Debido a la falta de evidencia exitosa de la terapia sistémica no existe recomendación de QNA en casos de CCIH resecable.

b. Quimioterapia adyuvante (QA)

El CCIH tiene alta probabilidad de recurrir incluso tras la resección quirúrgica con márgenes negativos, por lo tanto, para reducir esta alta tasa de recidiva se sugiere asociar una terapia sistémica adyuvante⁸. El estudio PRODIGE, un ECA multicéntrico Fase III, con 196 pacientes con cánceres de la vía biliar localizados resecados R0 o R1, comparó el uso de adyuvancia con gemcitabina-oxaliplatino por 12 ciclos *versus* seguimiento, pero no mostró beneficios significativos en la SG (mediana 76 meses vs 51 meses)²³. El estudio BILCAP que incluyó pacientes con colangiocarcinoma y cáncer de la vesícula biliar que recibieron capecitabina o sólo seguimiento después de resección R0/R1 no logró demostrar mejoría en la supervivencia tras un análisis de intención a tratar. Sin embargo, el análisis posterior sugiere que la QA con capecitabina podría mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer de la vía biliar resecado. Al finalizar el seguimiento de 60 meses, el 56% de los pacientes que recibieron capecitabina estaban vivos *versus* el 41% en el grupo de seguimiento²⁴. Otro metaanálisis de 15 estudios retrospectivos, con 5.060 pacientes sugiere que la QA mejora la SG (HR 0,72, $p < 0,001$), pero no la SLE²⁵. Con estos resultados se sugiere utilizar QA con capecitabina durante 6 meses como estándar en el tratamiento de cáncer de vías biliares²⁶. A pesar de los resultados publicados, se debe considerar que la mayoría de estos provienen de estudios en fase III, o que incluyen casos con resección incompleta o con otros tipos de cánceres, como de vesícula biliar, colangiocarcinoma extrahepático y de ampolla de Vater. Los estudios de QA que sólo incluyen CCIH, han aplicado esquemas utilizados en cáncer de páncreas basados en gemcitabina, gemcitabina con capecitabina, o gemcitabina con análogo de platino (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino), mostrando una mejor SG en pacientes con adyuvancia, sin embargo, esta diferencia se diluye en análisis multivariados con intención a tratar²⁴⁻²⁶. Para los pacientes con escasa respuesta a los esquemas anteriores, las opciones de segunda línea incluyen FOLFOX o FOLFIRI²⁷. Otro metaanálisis concluye que la QA podría ser más beneficiosa en pacientes con linfonodos positivos o R1²⁸.

c. Radioterapia

El rol de la radioterapia aún es incierto, debido a su aplicación con fines paliativos, para tratar enfermedades residuales o irresecables. La gran limitación de la radioterapia en el tratamiento de tumores hepáticos ha sido que la dosis terapéutica supera ampliamente la dosis radiotóxica para el tejido hepático. Sin embargo, actualmente gracias a la mejora en la captura de imágenes, y, a los avances en la técnica de radioterapia de haz externo (EBRT), la seguridad y eficacia de estos tratamientos en CCIH ha mejorado. Los resultados de fase II y los estudios retrospectivos muestran una SG de 22-30 meses²⁹. Por el momento, su uso estaría limitado a pacientes irresecables. Después de una inducción con quimioterapia, la EBRT puede considerarse en CCIH irresecable para mejorar el control local del tumor y la sobrevida libre de progresión en el hígado mitigando la falla hepática relacionada al tumor³⁰. Un análisis retrospectivo de 66 pacientes con CCIH tratados con EBRT, mostró 84% de control local a los 2 años y 58% de SG³¹. Por lo tanto, la Sociedad Estadounidense de Radiación suele recomendar la EBRT después de la terapia sistémica. La EBRT adyuvante es recomendada condicionalmente para CCIH resecados con características de alto riesgo³⁰.

4. Terapias locales intervencionales

Debido a que la minoría de los pacientes con CCIH son resecables al momento del diagnóstico se recomienda evaluar todas las opciones terapéuticas disponibles en un Comité Multidisciplinario (Figura 2). En efecto, las terapias intervencionales intraarteriales son cada vez más frecuentes en el manejo multimodal del CCIH, dentro de ellas están; la quimioembolización arterial a través de catéter convencional (cTACE), las perlas liberadoras de fármacos (DEB)-TACE y la radioembolización con yttrio-90 (Y90-RE)³².

La cTACE es la más utilizada, consiste en una emulsión de quimioterapéuticos y un agente de contraste a base de aceite (Ethiodol o Lipiodol) que se inyecta en la rama de la arteria hepática que irriga al tumor, seguido de la administración de un agente embolizante. En Occidente, la combinación de fármacos más utilizada incluye doxorubicina, cisplatino, mitomicina-C, en emulsión con lipiodol³³. La mayoría de los estudios son retrospectivos, por lo que su uso se restringe a pacientes irresecables, resultando en SG entre 11-33 meses³⁴. Una revisión sistemática que evaluó el uso de TACE en CCIH irresecable mostró un HR para SG de 0,56 [IC95% 0,31-0,82]²⁸.

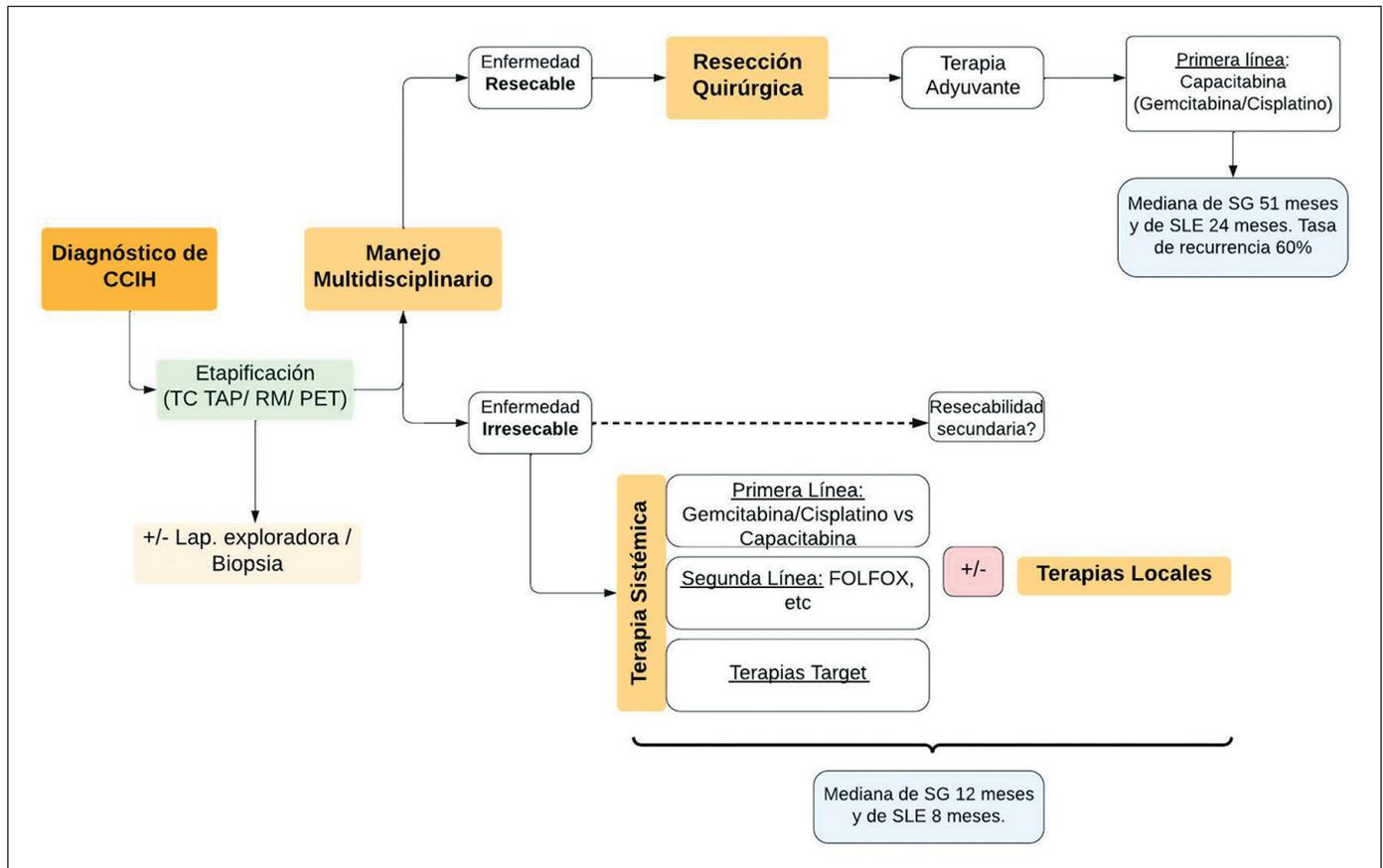


Figura 2. Esquema del manejo general del Colangiocarcinoma Intrahepático. Adaptado de Krenzien, F.; et al. Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma-A Multidisciplinary Approach. Cancers 2022, 14, 362. <https://doi.org/10.3390/cancers14020362>

Las microesferas DEB se administran de la misma manera que cTACE, pero además se pueden cargar con agentes quimioterapéuticos específicos (doxorubicina o irinotecán) y también tienen el potencial de embolizar, aumentando la exposición del tumor al medicamento. En la mayoría de los estudios se usan junto con quimioterapia sistémica. Su aplicación sería en pacientes irresecables con mediana de SG entre 11-30 meses⁸.

Y90-RE es una forma de radioterapia interna selectiva (SIRT), evitando la toxicidad del resto del tejido hepático. Se suministran pequeñas partículas embólicas (20-40 µm) intraarteriales que contienen el radionucleótido Y90 (radiación β), logrando administrar dosis objetivas más altas que en la radioterapia externa. El objetivo es producir *downstaging* del tumor, por lo tanto, su principal indicación es en pacientes irresecables, pudiéndose usar concomitantemente con quimioterapia sistémica. Una revisión sistemática de 21 estudios con 921 pacientes con

CCIH irresecable, mostró una tasa de control de enfermedad de 82%. Además, un 11% de los casos logró *downstaging*, con posterior resección, con una mediana de SG de 13 meses³⁵.

5. Radiofrecuencia

La evidencia que evalúa la radiofrecuencia surge mayormente de series retrospectivas, con pocos pacientes incluidos. Sin embargo, según un estudio que utilizó la base de datos SEER, sólo el 5,2% de los pacientes recibió radiofrecuencia como tratamiento único, siendo difícil establecer su papel específico en el tratamiento del CCIH. Aparentemente, los mejores resultados se obtendrían en pacientes con enfermedad irresecable o para recurrencia intrahepática, especialmente ante lesiones < 3,5 cm de diámetro. En este escenario, se describe una supervivencia promedio de 20 meses y a 5 años de hasta 24%³⁶.

6. Nuevas terapias target

Existen terapias emergentes dirigidas molecularmente para el manejo del CCIH, las que incluyen inhibidores del receptor tirosina-quinasa, terapias dirigidas a alteraciones epigenéticas e inmunoterapia. En la actualidad, los datos clínicos sobre estos tratamientos son limitados y requieren mayor investigación⁸.

Conclusiones

El CCIH localizado es susceptible de resección con intención curativa y debe acompañarse de una linfadenectomía regional. Dado el alto riesgo de recurrencia, la terapia multimodal que incluya cirugía, quimioterapia y radioterapia debe discutirse en el contexto de un equipo multidisciplinario. Actualmente, existen datos prospectivos limitados para definir la terapia óptima para el colangiocarcinoma. A pesar de esto, ensayos recientes y datos agrupados respaldan el uso de capecitabina adyuvante después de la resección de tumores malignos del tracto biliar.

Se necesitan ensayos de control aleatorios prospectivos adicionales para determinar la eficacia de las terapias específicas para los diferentes sitios de la enfermedad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Rol

Concepción y diseño: Todos los autores; **Provisión de material de estudio o pacientes:** Carlos Mandiola y Alexander Saure; **Recopilación y ensamblaje de datos:** Todos los autores; **Análisis e interpretación de los datos:** Todos los autores; **Redacción del manuscrito:** Todos los autores; **Aprobación final del manuscrito:** Todos los autores.

Bibliografía

1. Turgeon MK, Maithel SK. Cholangiocarcinoma: a site-specific update on the current state of surgical management and multi-modality therapy. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(1):4-4.
2. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 10];11(1):13-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27928095/>
3. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and Prognosis for Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JAMA Surg*. 2014;149(6):565.
4. Saleh M, Virarkar M, Bura V, Valenzuela R, Javadi S, Szklaruk J, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 11];45(11):3662-80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32417933/>
5. Lee AJ, Chun YS. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the AJCC/UICC 8th edition updates. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 12];7(5):52-52. Available from: <https://cco.amegrounps.com/article/view/20321/html>
6. Krampitz GW, Aloia TA. Staging of Biliary and Primary Liver Tumors: Current Recommendations and Workup. Vol. 28, *Surgical Oncology Clinics of North America* 2019;28:663-83.
7. Bartsch F, Eberhard J, Rückert F, Schmelzle M, Lehwald-Tywuschik N, Fichtner-Feigl S, et al. Repeated resection for recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective German multicentre study. *Liver International*. 2021;41(1):180-91.
8. Krenzien F, Nevermann N, Krombolz A, Benzing C, Haber P, Fehrenbach U, et al. Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma-A Multidisciplinary Approach. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):362.
9. Dodson RM, Weiss MJ, Cosgrove D, Herman JM, Kamel I, Anders R, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Management Options and Emerging Therapies. *J Am Coll Surg*. 2013;217(4):736-50e4.
10. Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer* 2015;121(22):3998-4006.
11. Hyder O, Hatzaras I, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Recurrence after operative management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 2013;153(6):811-8.
12. Cillo U, Fondevila C, Donadon M, Gringeri E, Mocchegiani F, Schlitt HJ, et al. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver International* 2019;39(S1):143-55.
13. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60(6):1268-89.
14. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *The Lancet* 2014;383(9935):2168-79.
15. Hyder O, Marques H, Pulitano C, Marsh JW, Alexandrescu S, Bauer TW, et al. A Nomogram to Predict Long-term Survival After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *JAMA Surg*. 2014;149(5):432.
16. Sauré A. Resultados del tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma

- intrahepático. *Rev Chil Cir.* 2016;68(2):154-63.
17. Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Klempnauer J, Bornscheuer A, et al. Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg.* 1995;19(6):807-13.
 18. Ziogas IA, Giannis D, Economopoulos KP, Hayat MH, Montenovolo MI, Matsuoka LK, et al. Liver Transplantation for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Meta-analysis and Meta-regression of Survival Rates. *Transplantation* 2021;105(10):2263-71.
 19. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016;64(4):1178-88.
 20. Buettner S, Koerkamp BG, Ejaz A, Buisman FE, Kim Y, Margonis GA, et al. The effect of preoperative chemotherapy treatment in surgically treated intrahepatic cholangiocarcinoma patients-A multi-institutional analysis. *J Surg Oncol.* 2017;115(3):312-8.
 21. Yadav S, Xie H, Bin-Riaz I, Sharma P, Durani U, Goyal G, et al. Neoadjuvant vs. adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma: A propensity score matched analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 2019;45(8):1432-8.
 22. Mason MC, Massarweh NN, Tzeng CWD, Chiang YJ, Chun YS, Aloia TA, et al. Time to Rethink Upfront Surgery for Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma? Implications from the Neoadjuvant Experience. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(11):6725-35.
 23. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, Watelet J, Hammel P, Joly JP, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2019;37(8):658-67.
 24. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):663-73.
 25. Ma KW, Cheung TT, Leung B, She BWH, Chok KSH, Chan ACY, et al. Adjuvant chemotherapy improves oncological outcomes of resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Medicine* 2019;98(5):e14013.
 26. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(12):1015-27.
 27. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Annals of Oncology* 2014;25(12):2328-38.
 28. Ke Q, Lin N, Deng M, Wang L, Zeng Y, Liu J. The effect of adjuvant therapy for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(2):e0229292.
 29. Ilyas SI, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(2):95-111.
 30. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, Czito B, DeMatteo R, Drinane M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022;12(1):28-51.
 31. Smart AC, Goyal L, Horick N, Petkovska N, Zhu AX, Ferrone CR, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Unresectable/Locally Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1122-9.
 32. Savic LJ, Chapiro J, Geschwind JFH. Intra-arterial embolotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: update and future prospects. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017;6(1):7-21.
 33. Kiefer MV, Albert M, McNally M, Robertson M, Sun W, Fraker D, et al. Chemoembolization of intrahepatic cholangiocarcinoma with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer* 2011;117(7):1498-505.
 34. Seidensticker R, Seidensticker M, Doegen K, Mohnike K, Schütte K, Stübs P, et al. Extensive Use of Interventional Therapies Improves Survival in Unresectable or Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1-13.
 35. Schartz DA, Porter M, Schartz E, Kallas J, Gupta A, Butani D, et al. Transarterial Yttrium-90 Radioembolization for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2022;33(6):679-86.
 36. Shindoh J. Ablative therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017;6(1):2-6.