



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem

MARLON MOREIRA NERY

**QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL PARA COLANGIOCARCINOMA
EXTRA-HEPÁTICO**

Rio de Janeiro
2026

MARLON MOREIRA NERY

**QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL PARA COLANGIOCARCINOMA
EXTRA-HEPÁTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Radiologia e Diagnóstico por
Imagem

Orientador: Dr. Danilo Rocha Paz

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2026

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

N456q Nery, Marlon Moreira.

Quimioterapia intra-arterial para colangiocarcinoma extra-hepático. / Marlon Moreira Nery. – Rio de Janeiro, 2026.
24f. il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Rio de Janeiro, 2026.

Orientador: Prof. Dr. Danilo Rocha Paz.

Revisora: Prof^ª. Dr^ª. Shirley Burburan.

1. Colangiocarcinoma. 2. Protocolos de terapia combinada. 3. Tratamento.
4. Quimioterapia. I. Paz, Danilo Mendonça (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.).
III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994061

MARLON MOREIRA NERY

Quimioterapia intra-arterial para colangiocarcinoma extra-hepático

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Radiologia e Diagnóstico por
Imagem

Aprovado em: 25 de fevereiro de 2026.

Examinadores:

Documento assinado digitalmente
 **DANILO ROCHA PAZ**
Data: 03/03/2026 20:08:13-0300
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Assinatura do Orientador

Documento assinado digitalmente
 **PATRICIA LIMEIRA ALVES**
Data: 04/03/2026 15:05:26-0300
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Assinatura do Avaliador

Documento assinado digitalmente
 **MARCIO TADEU VIEIRA DE BRITO**
Data: 04/03/2026 19:04:34-0300
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Assinatura do Avaliador

Rio de Janeiro

2026

RESUMO

NERY, Marlon Moreira. **Quimioterapia intra-arterial para colangiocarcinoma extra-hepático.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

Introdução: O colangiocarcinoma (CCA) extra-hepático é uma neoplasia rara, agressiva e de diagnóstico frequentemente tardio, resultando em um prognóstico sombrio, com a maioria dos pacientes evoluindo a óbito no primeiro ano devido a complicações da obstrução biliar. A quimioterapia sistêmica constitui o pilar terapêutico para a doença avançada, mas apresenta eficácia limitada. Nesse contexto, a quimioterapia intra-arterial – incluindo a infusão arterial hepática (HAIC) e a quimioembolização transarterial (TACE) – emerge como uma modalidade promissora, baseada na premissa de administrar altas concentrações de agentes citotóxicos diretamente no leito tumoral, maximizando a resposta e minimizando a toxicidade sistêmica. Assim, esse estudo teve o objetivo geral de analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e desfechos clínicos associados ao uso da quimioterapia intra-arterial no tratamento do CCA extra-hepático. **Método:** Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, com busca nas bases PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde. A questão norteadora, baseada na estratégia PICO, focou na eficácia e segurança da quimioterapia intra-arterial para CCA extra-hepático. Dos 216 registros identificados, sete estudos preencheram os critérios de inclusão após triagem, os quais foram submetidos à extração e síntese narrativa dos dados. **Resultados:** Os sete estudos incluídos, todos realizados na China, totalizaram 324 pacientes e apresentaram desenhos metodológicos heterogêneos. A síntese dos dados demonstrou que a quimioterapia intra-arterial, especialmente em regimes combinados (ex.: HAIC/TACE + radioterapia, braquiterapia ou terapia sistêmica), alcançou taxas de controle da doença entre 88,9% e 97,1%. As medianas de sobrevida global variaram de 12,2 a 25,0 meses, superando consistentemente o prognóstico histórico. O perfil de segurança foi favorável, com eventos adversos predominantemente graus 1-2. **Discussão:** Os resultados consolidam a quimioterapia intra-arterial como uma opção viável e eficaz para o CCA extra-hepático avançado. A superioridade dos regimes combinados corrobora a necessidade de uma abordagem multimodal para esta doença de controle local complexo. A concentração de evidências na China reflete a epidemiologia global do CCA, justificada pela alta endemicidade de fatores de risco na região. A heterogeneidade metodológica e a ausência de ensaios clínicos randomizados representam limitações, mas não invalidam os achados promissores. **Conclusão:** Conclui-se que a quimioterapia intra-arterial representa uma estratégia terapêutica segura e com eficácia significativa no manejo do CCA extra-hepático avançado, capaz de alterar favoravelmente a história natural da doença. A abordagem combinada demonstra os melhores resultados. A carência de estudos randomizados evidencia a necessidade de investigações futuras, multicêntricas e controladas, para consolidar essa modalidade no arsenal terapêutico e definir os protocolos otimizados.

Palavras-chave: colangiocarcinoma; protocolos de terapia combinada; tratamento; quimioterapia.

ABSTRACT

NERY, Marlon Moreira. **Intra-arterial chemotherapy for extrahepatic cholangiocarcinoma.** Final paper (Medical Residency in Radiology and Diagnostic Imaging) — Brazilian National Cancer (INCA), Rio de Janeiro, 2026.

Introduction: Extrahepatic cholangiocarcinoma (CCA) is a rare, aggressive neoplasm that is often diagnosed at an advanced stage, resulting in a poor prognosis, with most patients dying within the first year due to complications of biliary obstruction. Systemic chemotherapy is the mainstay of treatment for advanced disease, but it has limited efficacy. In this context, intra-arterial chemotherapy—including hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) and transarterial chemoembolization (TACE)—has emerged as a promising modality, based on the premise of delivering high concentrations of cytotoxic agents directly to the tumor bed, maximizing response while minimizing systemic toxicity. Thus, this study aimed to analyze the available scientific evidence on the efficacy, safety, and clinical outcomes associated with the use of intra-arterial chemotherapy in the treatment of extrahepatic CCA. **Methods:** An integrative literature review was conducted, with searches performed in PubMed/MEDLINE and the Virtual Health Library. The guiding question, based on the PICO strategy, focused on the efficacy and safety of intra-arterial chemotherapy for extrahepatic CCA. Of the 216 records identified, seven studies met the inclusion criteria after screening and were subjected to data extraction and narrative synthesis. **Results:** The seven included studies, all conducted in China, comprised a total of 324 patients and presented heterogeneous methodological designs. Data synthesis showed that intra-arterial chemotherapy, especially in combined regimens (e.g., HAIC/TACE plus radiotherapy, brachytherapy, or systemic therapy), achieved disease control rates between 88.9% and 97.1%. Median overall survival ranged from 12.2 to 25.0 months, consistently exceeding historical prognosis. The safety profile was favorable, with adverse events predominantly grade 1–2. **Discussion:** The results consolidate intra-arterial chemotherapy as a viable and effective option for advanced extrahepatic CCA. The superiority of combined regimens supports the need for a multimodal approach for this disease, which is challenging to control locally. The concentration of evidence in China reflects the global epidemiology of CCA, justified by the high endemicity of risk factors in the region. Methodological heterogeneity and the absence of randomized clinical trials represent limitations, but do not invalidate the promising findings. **Conclusion:** It is concluded that intra-arterial chemotherapy represents a safe therapeutic strategy with significant efficacy in the management of advanced extrahepatic CCA, capable of favorably altering the natural history of the disease. Combined approaches show the best results. The lack of randomized studies highlights the need for future multicenter, controlled investigations to consolidate this modality in the therapeutic arsenal and to define optimized protocols.

Keywords: cholangiocarcinoma; combined therapy protocols; treatment; chemotherapy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	MÉTODO	13
2.1	<i>Delineamento do Estudo.....</i>	<i>13</i>
2.2	<i>Questão-Problema.....</i>	<i>13</i>
2.3	<i>Estratégia de Busca e Seleção de Estudos.....</i>	<i>13</i>
2.4	<i>Critérios de Eligibilidade</i>	<i>13</i>
2.5	<i>Procedimento para Extração e Síntese dos Dados</i>	<i>14</i>
3	RESULTADOS.....	15
4	DISCUSSÃO.....	19
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
	REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, o câncer vem se consolidando como um dos mais relevantes desafios de saúde pública global, configurando-se como uma das principais causas de óbito. Essa elevada mortalidade representa um dos maiores obstáculos contemporâneos para o aumento da expectativa de vida em todo o mundo. Em inúmeros países, a doença é a primeira ou segunda causa de morte prematura, definida como o óbito antes dos 70 anos de idade (INCA, 2023).

Dentre as diversas neoplasias, o colangiocarcinoma (CCA) se destaca por sua raridade, agressividade e diagnóstico frequentemente tardio. O CCA constitui uma neoplasia epitelial de alta letalidade, originária do trato biliar. Sua gênese está primariamente associada aos colangiócitos que revestem os ductos biliares, mas evidências apontam que glândulas peribiliares e hepatócitos também podem servir como células de origem, a depender da patologia hepática de base e da topografia do tumor (Brindley *et al.*, 2021).

Trata-se da segunda neoplasia hepática primária mais frequente, superada apenas pelo carcinoma hepatocelular (CHC), correspondendo a aproximadamente 10-15% dessas malignidades. Nas últimas décadas, observa-se um aumento constante tanto em sua incidência quanto em sua mortalidade. Globalmente, a CCA tem uma taxa de incidência de 0,3-6/100.000 habitantes por ano, com uma taxa de mortalidade de 1-6/100.000 habitantes por ano. Agrava esse cenário o fato de a maioria dos casos ser diagnosticada em fases avançadas, o que restringe significativamente as opções terapêuticas disponíveis (Sarcognato *et al.*, 2021).

Tem se constatado que taxas mais altas de incidência e mortalidade são observadas nas populações asiáticas em comparação com o Ocidente. Essa disparidade geográfica está intrinsecamente ligada à endemicidade dos vermes hepáticos parasitas *Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis*. Estima-se que 45 milhões de pessoas estejam infectadas globalmente, com a maioria dos casos concentrados no Sudeste Asiático, onde o consumo de peixe cru ou malcozido é uma via de infecção comum. Esses parasitas são reconhecidamente oncogênicos, elevando o risco de CCA em até 27 vezes. O mecanismo carcinogênico principal é a indução de uma inflamação crônica, fibrose e colangite no trato biliar. Um aspecto crítico que sustenta as altas taxas mesmo com tratamento é que o risco de malignidade persiste mesmo após a erradicação do parasita, devido aos danos

epiteliais cumulativos e ao microambiente pró-tumoral estabelecido. Diante desse risco contínuo, recomenda-se a vigilância ultrassonográfica semestral para indivíduos infectados, uma prática que, apesar de não reverter o risco histórico, busca permitir um diagnóstico precoce (Qurashi; Vithayathil; Khan, 2025).

Diante de sua heterogeneidade, a classificação mais consolidada subdivide o CCA em três subtipos anatômicos primários: intra-hepático (iCCA), peri-hilar (pCCA ou tumor de Klatskin) e distal (dCCA). Anatomicamente, o iCCA situa-se no parênquima hepático, proximalmente aos ductos de segunda ordem; o pCCA localiza-se entre estes ductos e a inserção do ducto cístico; e o dCCA, confinado ao ducto colédoco abaixo dessa inserção. Cabe ressaltar que a real incidência dos subtipos, particularmente do pCCA e iCCA, é de difícil determinação, uma vez que há recorrente classificação errônea do pCCA como iCCA em bancos de dados de câncer (Brindley *et al.*, 2021; Elvevi *et al.*, 2022; Qurashi; Vithayathil; Khan, 2025).

É importante destacar que o CCA não inclui o câncer de vesícula biliar nem os tumores da ampola de Vater. Do ponto de vista epidemiológico, os subtipos iCCA e pCCA são os mais prevalentes, representando conjuntamente mais de 90% de todos os casos de CCA no mundo (Sarcognato *et al.*, 2021). Com uma prevalência de até 60%, o pCCA é o subtipo mais comum, seguido pelo dCCA (20-30%) e pelo iCCA (<10%). A incidência atinge seu pico entre 60 e 70 anos, com maior frequência no sexo masculino. Como a maioria dos casos é diagnosticada tardiamente uma minoria é elegível para terapia curativa à apresentação. Consequentemente, o prognóstico é desfavorável, com taxas de sobrevida em cinco anos na faixa de 7 a 20% (Qurashi; Vithayathil; Khan, 2025).

Os subtipos pCCA e dCCA são agrupados sob a denominação de colangiocarcinoma extra-hepático, pois sua origem se localiza fora do parênquima hepático. Embora cada subtipo apresente mutações genéticas, manifestações clínicas e estratégias de manejo distintas, a maioria dos bancos de dados os categoriza conjuntamente sob esse termo. Do ponto de vista histopatológico, a grande maioria dos CCAs são adenocarcinomas, com outros subtipos, como o carcinoma adenoescamoso ou de células claras, mais raros. Uma característica marcante desses tumores é seu caráter altamente desmoplásico, estando intrinsecamente enredados em uma densa rede de células inflamatórias e matriz extracelular, que constitui um microambiente tumoral imunossupressor (Brindley *et al.*, 2021).

A etiologia do CCA está associada a um espectro de fatores, divididos em doenças hepatobiliares, condições extra-hepáticas e fatores ambientais. O risco mais significativo é conferido pelas doenças hepatobiliares, sendo a colangite esclerosante primária (CEP), os cistos de colédoco, a doença de Caroli e a cirrose os principais representantes. Importante ressaltar que cerca de 50% dos casos surgem de forma esporádica, sem fatores de risco claramente atribuíveis. Devido ao alto risco em subgrupos específicos, recomenda-se atualmente a vigilância para portadores de CEP e para indivíduos infectados por vermes hepáticos parasitários (Qurashi; Vithayathil; Khan, 2025).

O quadro clínico caracteriza-se por sintomas como icterícia indolor, caquexia, fadiga e dor abdominal, que geralmente refletem a apresentação da doença em estágio avançado. A colangite associada, por sua vez, é uma manifestação incomum, presente em menos de 10% dos casos (Inchingolo *et al.*, 2021).

O diagnóstico do CCA, embora fundamentado em exames de imagem e confirmação histopatológica, exige uma investigação laboratorial complementar. A avaliação da função hepática e de marcadores tumorais é essencial, não apenas para auxiliar no diagnóstico, mas também para orientar as decisões terapêuticas. A definição da conduta terapêutica para o CCA, que frequentemente envolve uma abordagem multimodal, deve ser idealmente realizada por uma equipe multidisciplinar especializada. Este, por sua vez, é responsável por selecionar as modalidades mais adequadas para cada paciente, que podem incluir desde ressecção cirúrgica e quimioterapia perioperatória até terapias locorregionais, transplante hepático ou terapias sistêmicas (citotóxicas, dirigidas ou imunoterapia) (Moris *et al.*, 2023).

O tratamento padrão e potencialmente curativo para o CCA é a ressecção cirúrgica radical, indicada principalmente para os subtipos iCCA e pCCA. Este procedimento, que frequentemente envolve uma hemi-hepatectomia estendida de grande porte, visa equilibrar a remoção completa do tumor com a preservação de um fígado remanescente funcional. Apesar de ser a única opção curativa, o prognóstico permanece reservado, com sobrevida em 5 anos variando de 25% a 40%, e os resultados com técnicas minimamente invasivas têm sido geralmente decepcionantes (Elvevi *et al.*, 2022).

Os casos de CCA extra-hepáticos apresentam um prognóstico é ainda mais reservado, com a maioria dos doentes diagnosticados em estádios já irresssecáveis. A evolução é rapidamente fatal, com a maioria dos óbitos ocorrendo no primeiro ano,

predominantemente por falência hepática progressiva e sepse de origem biliar secundária à obstrução tumoral (Inchingolo *et al.*, 2021).

Dado que a maioria dos casos é diagnosticada em fases avançadas, excluindo a possibilidade de tratamentos curativos, o prognóstico é reservado e a quimioterapia sistêmica constitui o pilar terapêutico. Alternativamente, as terapias intra-arteriais, como a quimioembolização transarterial (TACE), a radioterapia interna seletiva (SIRT) e a quimioterapia por infusão arterial hepática (HAIC), consolidam-se como modalidades promissoras para a cânceres hepáticos avançados, com resultados positivos documentados ao longo de anos, particularmente em regime de combinação com terapias sistêmicas (Zheng; Wang, 2024).

A HAIC, por exemplo, inicialmente descrita no final da década de 1980, fundamenta-se na premissa fisiopatológica de que os tumores hepatobiliares são predominantemente irrigados pela artéria hepática, em contraste com o parênquima saudável, que recebe seu fluxo sanguíneo principalmente pela veia porta. Esse princípio permite que o HAIC administre altas concentrações de agentes citotóxicos diretamente no leito tumoral, maximizando a resposta antitumoral e, simultaneamente, poupando o fígado não neoplásico da exposição sistêmica excessiva (Zheng; Wang, 2024).

A quimioterapia por HAIC com o regime FOLFOX (oxaliplatina, fluorouracil e leucovorina) é das mais utilizadas e consiste em uma modalidade regional que possibilita a liberação de altas concentrações de agentes citotóxicos diretamente no leito tumoral através da artéria hepática. Essa abordagem, ao contrário da administração sistêmica, não apenas minimiza a toxicidade e os efeitos colaterais, mas também maximiza a concentração farmacológica no sítio tumoral, resultando em um efeito antitumoral mais potente. O FOLFOX-HAIC tem demonstrado benefícios clínicos significativos em pacientes com iCCA avançado, refletidos em taxas de resposta superiores e melhores desfechos de sobrevida (Wei *et al.*, 2023).

Diante do cenário desafiador imposto pelo CCA extra-hepático, marcado pelo diagnóstico tardio, limitações das abordagens curativas e prognóstico reservado, a busca por alternativas terapêuticas efetivas para a doença avançada torna-se imperativa, fazendo com que as terapias intra-arteriais emergam como uma estratégia racional baseada na vascularização distintiva dos tumores hepatobiliares. No entanto, embora seu uso seja consolidado para outras neoplasias hepáticas, como o carcinoma hepatocelular ou o iCCA, as evidências sobre a eficácia e o papel

específico da quimioterapia intra-arterial para o CCA extra-hepático permanecem dispersas na literatura, carecendo de uma síntese abrangente que possa orientar a prática clínica e a investigação futura.

Perante o exposto, o objetivo geral desse estudo foi o de analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e desfechos clínicos associados ao uso da quimioterapia intra-arterial no tratamento do CCA extra-hepático. Os objetivos específicos foram sintetizar os protocolos de quimioterapia intra-arterial utilizados no manejo do CCA extra-hepático, avaliar as taxas de resposta tumoral, sobrevida global e sobrevida livre de progressão relatadas nos estudos e identificar os perfis de toxicidade e eventos adversos associados a essa modalidade terapêutica.

2 MÉTODO

2.1 *Delineamento do Estudo*

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, delineada para sintetizar de forma sistemática e abrangente as evidências disponíveis sobre a utilização da quimioterapia intra-arterial no CCA extra-hepático. Este método permite a inclusão de estudos com diferentes desenhos metodológicos, facilitando uma compreensão ampla e prática do tema (Whittemore; Knafl, 2005).

2.2 *Questão-Problema*

Para guiar a estratégia de busca, foi elaborada a seguinte questão norteadora, baseada na estratégia PICO: Qual a eficácia e o perfil de segurança da quimioterapia intra-arterial no tratamento de pacientes com colangiocarcinoma extra-hepático?

- P (População): Pacientes com colangiocarcinoma extra-hepático (incluindo peri-hilar e distal);
- I (Intervenção): Tratamento com quimioterapia intra-arterial;
- C (Comparação): Tratamento padrão (ex.: quimioterapia sistêmica), outras terapias ou a ausência de um grupo de comparação explícito;
- O (Outcome/Resultado): Eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, resposta tumoral) e segurança (eventos adversos).

2.3 *Estratégia de Busca e Seleção de Estudos*

A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde. A estratégia de busca combinou descritores controlados (MeSH, DeCS) e termos livres, utilizando a seguinte sintaxe adaptada para cada base de dados: ("*extrahepatic cholangiocarcinoma*" OR "*hilar cholangiocarcinoma*" OR "*perihilar cholangiocarcinoma*" OR "*distal cholangiocarcinoma*") AND (*intra-arterial chemotherapy*). Não foram estabelecidos limites quanto ao ano de publicação ou idioma, com o objetivo de capturar o maior número possível de estudos relevantes.

2.4 *Crítérios de Elegibilidade*

Os critérios de inclusão foram por estudos originais, incluindo ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos clínicos não randomizados, coortes (prospectivos ou retrospectivos), estudos observacionais e relatos de caso, além de revisões

sistemáticas. Buscou-se por estudos que avaliaram a quimioterapia intra-arterial em pacientes com diagnóstico de CCA extra-hepático com texto completo disponível.

Os critérios de exclusão foram: revisões narrativas ou integrativas da literatura. Também foram excluídos estudos sobre CCA intra-hepático ou que não apresentavam dados desagregados para o CCA extra-hepático, assim como artigos nos quais o texto completo não pôde ser recuperado. Os artigos duplicados entre as bases de dados foram descartados.

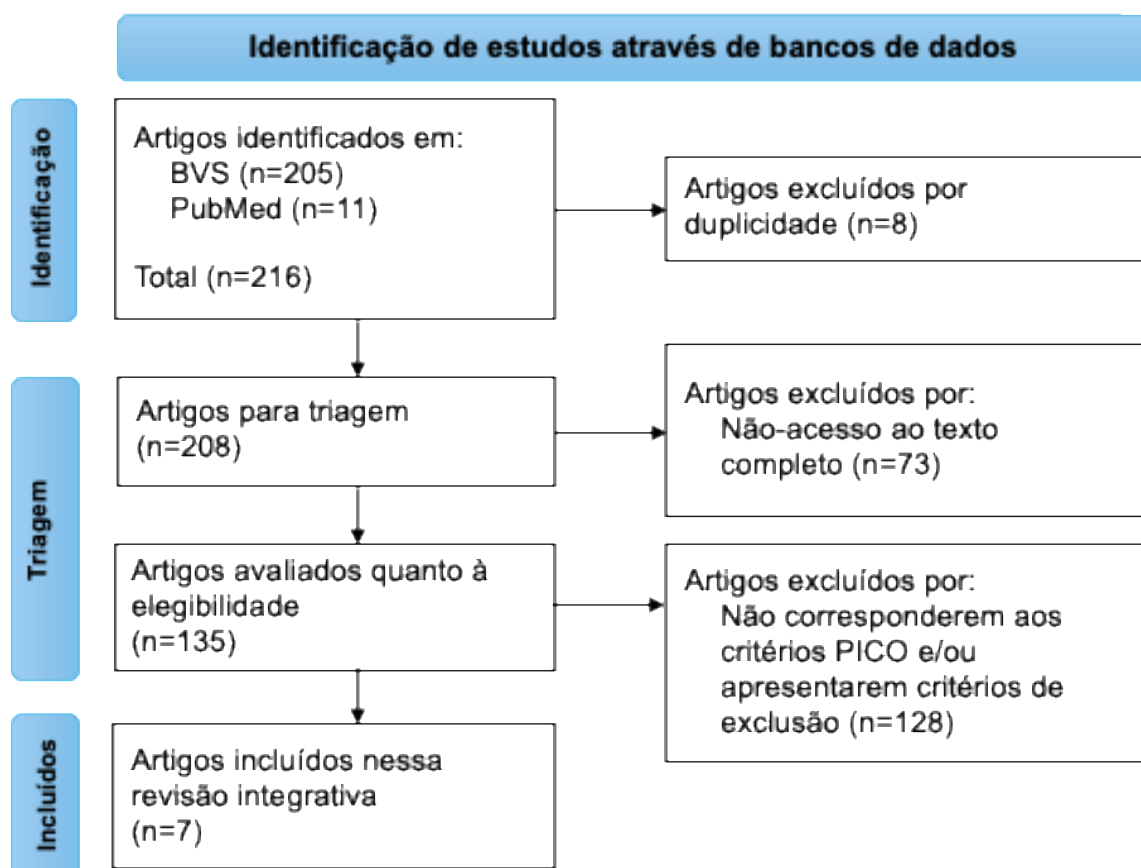
2.5 Procedimento para Extração e Síntese dos Dados

Os estudos selecionados foram submetidos a uma extração de dados sistemática, utilizando um quadro de resultados. As informações extraídas incluíram: características do estudo como autor, ano de publicação, país, desenho do estudo, tamanho da amostra; características da população, como o subtipo de CCA extra-hepático; características da intervenção, citando o protocolo de quimioterapia intra-arterial utilizado, agentes quimioterápicos e esquema de administração; e os desfechos de interesse, que foram sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxas de resposta objetiva (ORR) e eventos adversos graves. Os dados foram sintetizados de forma narrativa, descritiva e comparativa, organizados por desenho de estudo e tipo de intervenção.

3 RESULTADOS

O processo de seleção dos estudos, ilustrado no fluxograma PRISMA da figura 1, iniciou-se com a identificação de 216 registros nas bases de dados consultadas. Após a remoção de duplicatas e a triagem por não acesso ao texto completo, 135 estudos foram considerados elegíveis para leitura dos resumos e do texto parcial ou completo. Desses, sete preencheram todos os critérios de inclusão e compõem o *corpus* final de análise.

Figura 1 — Fluxograma PRISMA do processo de identificação, triagem e inclusão de artigos



Fonte: Elaborada pelo autor, 2025.

Dentre os 135 estudos inicialmente elegíveis para esta revisão, constatou-se que a grande maioria (n=128) focava exclusivamente no CCA intra-hepático (iCCA) ou por serem estudos de revisão narrativa ou integrativa, sendo, portanto, descartados por não se alinharem ao escopo da investigação. Após essa triagem, apenas sete

estudos preencheram o critério central de abordar especificamente a aplicação da quimioterapia intra-arterial em pacientes com diagnóstico de CCA extra-hepático, os quais constituíram a base final para a análise. Os dados extraídos destas publicações, incluindo desenho do estudo, amostra, intervenção e desfechos principais, são sintetizados de maneira estruturada no Quadro 1.

Quadro 1 — Características dos estudos incluídos na revisão sobre quimioterapia intra-arterial para colangiocarcinoma extra-hepático

Ano, Autor(es), País	Objetivo	Método/ Amostra	Resultados/Desfechos
2014 Chen <i>et al.</i> China	Avaliar o efeito curativo e a aplicação clínica da quimioterapia de infusão arterial hepática (IRAS – gencitabina em seguida carboplatina continuamente infundida por via intra-arterial) combinada com hipertermia tumoral de campo endogenético (EFTH – na região hilar por 60 min) em pacientes com CCA hilar.	Ensaio clínico 9 pacientes	A terapia combinada foi administrada em 27 ciclos para nove pacientes, resultando em uma taxa de resposta de 77,8% e controle da doença em 88,9%. Cinco pacientes mantiveram remissão completa e sobreviveram, contra quatro óbitos. O perfil de segurança foi notável pela ausência de toxicidades hematológicas graves de grau 3/4 ou outras complicações severas.
2016 Chen <i>et al.</i> China	Avaliar retrospectivamente a eficácia da termoquimioterapia regional (TCT) em comparação com a quimioterapia de infusão arterial hepática (HAIC) isolada para o tratamento paliativo do CCA hilar avançado e determinar os fatores prognósticos associados à sobrevida.	Transversal retrospectivo 43 pacientes	A TCT foi significativamente superior à HAIC no tratamento do CCA hilar avançado. Os pacientes do grupo TCT apresentaram sobrevida global 54% maior (20,3 vs. 13,2 meses), duplicação do tempo de permeabilidade do <i>stent</i> (26,5 vs. 10,5 meses) e maior sobrevida livre de progressão (16,5 vs. 10,2 meses). A TCT e o uso de <i>stent</i> metálico foram identificados como fatores prognósticos independentes para melhor sobrevida, com perfil de segurança aceitável.
2017 Wang <i>et al.</i> China	Avaliar a eficácia e a segurança da infusão arterial hepática (IACS) de oxaliplatina e 5-fluorouracil para CCA peri-hilar avançado.	Estudo prospectivo de fase II 37 pacientes	O estudo mostrou excelentes resultados com a IACS: controle da doença em 89,2% dos casos, sobrevida global de 20,5 meses e sobrevida livre de progressão de 12,2 meses. Pacientes com padrão de infiltração periductal tiveram melhor resposta, com toxicidade principalmente grau 1-2.

2019 Zheng <i>et al.</i> China	Investigar a eficácia clínica da quimioembolização arterial transcater (TACE) à base de gencitabina e cisplatina combinada com radioterapia no CCA hilar.	Transversal retrospectivo 72 pacientes	O regime combinado de TACE (gemcitabina/ cisplatina) com radioterapia demonstrou duplicar a sobrevida média no CCA hilar (20,0 vs. 10,5 meses; $p < 0,05$) e aumentar significativamente a perviada do <i>stent</i> (15,6 vs. 7,0 meses). A análise multivariada identificou a terapia combinada, drenagem biliar percutânea, classificação Bismuth-Corlette tipo IV e idade como preditores independentes de sobrevida.
2024 Li <i>et al.</i> China	Avaliar a eficácia e a segurança do tratamento sequencial da quimioterapia percutânea contínua para infusão de artéria hepática (HAIC) com capecitabina sistêmica em monoterapia e camrelizumabe no tratamento do CCA hilar irrissecável.	Transversal retrospectivo 34 pacientes	O regime combinado de HAIC (mFOLFOX7) com camrelizumabe e capecitabina demonstrou alta eficácia em pacientes com CCA hilar irrissecável, com taxa de resposta objetiva de 61,8% e controle da doença em 97,1%. A sobrevida global mediana foi de 20,0 meses, com toxicidade manejável (eventos adversos grau 1-2). A análise identificou o padrão infiltrativo periductal como fator de risco e maior número de ciclos de HAIC (5-6) como fator protetor.
2024 Wu <i>et al.</i> China	Relatar um caso de CCA hilar gigante acompanhado de hiperbilirrubinemia que alcançou estabilização da doença por meio de quimioterapia para infusão de artéria hepática combinada com terapia direcionada.	Relato de caso 1 paciente	Durante o tratamento direcionado imunológico e quimioterápico (esquema PTBD+mFOLFOX-HAIC+), o tamanho do tumor foi estável, o nível de bilirrubina foi estável e a sobrevida global atingiu 25 meses.
2025 Zhang <i>et al.</i> China	Avaliar a segurança e eficácia de ¹²⁵ I combinada com drenagem biliar trans-hepática percutânea (PTBD) e quimioterapia para infusão arterial hepática (HAIC) para CCA hilar irrissecável de Bismuth-Corlette III e IV em estágio IV.	De coorte 128 pacientes	O grupo submetido à braquiterapia com ¹²⁵ I associada à drenagem biliar e quimioterapia intra-arterial (Grupo A) demonstrou resultados significativamente superiores ao grupo controle (Grupo B), com sobrevida global quase 60% maior (13,6 vs. 8,7 meses; $p < 0,001$) e duplicação do tempo de permeabilidade biliar (12,1 vs. 6,4 meses; $p < 0,001$). O regime combinado mostrou-se seguro e foi identificado como fator prognóstico independente para maior sobrevida.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Os sete estudos selecionados para análise foram conduzidos exclusivamente na China, refletindo um recorte geográfico específico na produção científica sobre o tema. A amostra final, totalizando 324 pacientes, foi composta por trabalhos com diferentes desenhos metodológicos: três eram estudos transversais retrospectivos, um era ensaio clínico não randomizado, um estudo prospectivo de fase II, um estudo de coorte e um relato de caso. Essa heterogeneidade metodológica oferece diferentes níveis de evidência para a análise.

4 DISCUSSÃO

Essa pesquisa identificou e analisou sete estudos que investigaram o papel da quimioterapia intra-arterial no manejo do CCA extra-hepático. A síntese dos dados, oriundos de 324 pacientes, revela um cenário promissor, porém ainda incipiente, para esta modalidade terapêutica. Os resultados agregados demonstram consistentemente que a quimioterapia intra-arterial – seja na forma de Infusão Arterial Hepática (HAIC), Quimioembolização Transarterial (TACE) ou em combinação com outras modalidades – está associada a taxas de controle da doença superiores a 85% e a medianas de sobrevida global (SG) que variaram de 12,2 a 25,0 meses, superando o prognóstico histórico sombrio da doença, no qual a maioria dos óbitos ocorre no primeiro ano (Inchingolo *et al.*, 2021).

A análise comparativa dos estudos incluídos permite observar uma evolução conceitual e técnica. O estudo pioneiro de Chen *et al.* (2014), embora com uma amostra pequena (n=9), já apontava para a viabilidade e a alta taxa de resposta (77,8%) de um regime combinado. Trabalhos subsequentes, como o de Chen *et al.* (2016) e Zheng *et al.* (2019), consolidaram essa ideia ao demonstrarem de forma robusta que a terapia combinada (TACE+Radioterapia e Termoquimioterapia Regional) era significativamente superior à quimioterapia intra-arterial isolada, com ganhos de SG na ordem de 7 a 10 meses. Este achado corrobora a premissa fisiopatológica de que o CCA extra-hepático, especialmente o subtipo hilar, frequentemente apresenta uma doença localmente avançada e complexa, que se beneficia de uma abordagem multimodal e locorregional agressiva (Brindley *et al.*, 2021). A duplicação do tempo de permeabilidade do *stent* observada nesses estudos é um desfecho clinicamente muito relevante, pois impacta diretamente na qualidade de vida, ao reduzir as complicações infecciosas e a insuficiência hepática secundárias à obstrução biliar.

A segurança do tratamento foi outro ponto consistente. Os perfis de toxicidade relatados foram predominantemente de graus 1 e 2, com eventos gastrointestinais e hematológicos sendo os mais comuns, e uma ausência de toxicidades hematológicas graves (grau 3/4) no estudo de Chen *et al.* (2014). Isso valida o princípio farmacocinético fundamental da quimioterapia intra-arterial, que, ao direcionar o agente citotóxico, maximiza a exposição tumoral enquanto poupa a medula óssea e outros órgãos sistêmicos (Zheng; Wang, 2024). A incorporação de terapias mais

modernas, como o inibidor de PD-1 camrelizumabe (Li *et al.*, 2024), também se mostrou segura, sem sinais de sinergia negativa com a HAIC, abrindo um caminho promissor para combinações futuras.

É merecedor de reflexão o fato de todos os estudos incluídos (2014-2025) terem sido conduzidos exclusivamente na China. Este recorte geográfico não é casual, mas um reflexo direto da epidemiologia do CCA. Como detalhado por Qurashi, Vithayathil e Khan (2025), os países do Sudeste Asiático, notadamente a China, Tailândia e Coreia, carregam a maior carga global da doença devido à endemicidade de vermes hepáticos parasitários (*Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis viverrini*), que conferem um risco 27 vezes maior de desenvolver CCA. Consequentemente, há nestes países uma urgência clínica e um volume de pacientes que impulsionam o desenvolvimento e a refinamento de terapias locorregionais especializadas. Enquanto no Ocidente o CCA é uma neoplasia rara, na Ásia ele é um problema de saúde pública mais significativo, o que justifica a concentração da produção científica e da expertise clínica nessa região.

A análise dos fatores prognósticos identificados nos estudos reforça a complexidade do CCA extra-hepático. A classificação de Bismuth-Corlette tipo IV (Zheng *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2025) e o padrão de crescimento infiltrativo periductal (Li *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2017) emergiram repetidamente como indicadores de pior prognóstico, refletindo a maior dificuldade no controle local da doença. Em contrapartida, a realização de um maior número de ciclos de terapia intra-arterial (Li *et al.*, 2024) e o uso de *stent* metálico (Chen *et al.*, 2016) foram identificados como fatores protetores, sugerindo que a intensificação do tratamento locorregional e o manejo agressivo da obstrução biliar são pilares fundamentais para o sucesso terapêutico.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo atingiu seu objetivo de analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da quimioterapia intra-arterial no tratamento do CCA extra-hepático. A síntese dos sete estudos incluídos, totalizando 324 pacientes, permite concluir que as modalidades intra-arteriais – notadamente a Infusão Arterial Hepática (HAIC) e a Quimioembolização Transarterial (TACE) – representam uma estratégia terapêutica viável, segura e eficaz para a doença avançada. Os dados agregados demonstram de forma consistente que essa abordagem está associada a taxas de controle da doença superiores a 85% e a medianas de sobrevida global que variaram de 12,2 a 25,0 meses, superando o prognóstico histórico sombrio da doença.

Foi possível sintetizar os protocolos utilizados, que empregaram predominantemente regimes baseados em FOLFOX, gemcitabina/cisplatina ou oxaliplatina/5-FU. A análise das taxas de resposta e sobrevida revelou uma Taxa de Resposta Objetiva (ORR) que chegou a 77,8% e uma Taxa de Controle da Doença (DCR) de até 97,1%, com medianas de sobrevida global que, em sua maioria, situaram-se na faixa de 13 a 20 meses. Ademais, o perfil de toxicidade identificado foi predominantemente de eventos adversos graus 1-2 (gastrointestinais e hematológicos), com raras ocorrências de toxicidades graves, validando o princípio farmacocinético de que a via intra-arterial maximiza a exposição tumoral enquanto minimiza os efeitos sistêmicos.

Um dos achados mais significativos foi a superioridade demonstrada pelos regimes combinados. Estudos que associaram a quimioterapia intra-arterial à radioterapia, braquiterapia (¹²⁵I), termoterapia ou à terapia sistêmica (incluindo imunoterapia) obtiveram resultados significativamente melhores em sobrevida global e sobrevida livre de progressão quando comparados à quimioterapia intra-arterial isolada. Isto reforça a necessidade de uma abordagem multimodal para o CCA extra-hepático avançado, uma neoplasia de controle local complexo.

A predominância de estudos chineses na amostra final não constitui uma limitação, mas um reflexo direto da epidemiologia global do CCA, cuja maior incidência e mortalidade ocorrem no Sudeste Asiático devido a fatores de risco endêmicos, como as infecções por vermes hepáticos. Portanto, as evidências apresentadas são um

indicativo robusto do conhecimento de ponta que está sendo gerado nos centros com maior experiência no manejo desta doença complexa.

Em conclusão, os achados deste trabalho sustentam a quimioterapia intra-arterial, especialmente em esquemas combinados, como uma opção promissora que pode modificar favoravelmente a história natural do CCA extra-hepático avançado. No entanto, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos e a ausência de ensaios clínicos randomizados robustos destacam a necessidade imperativa de investigações futuras. Estudos multicêntricos, preferencialmente randomizados e controlados, são necessários para consolidar o papel desta abordagem, definir os protocolos otimizados e identificar os subgrupos de pacientes que mais se beneficiam, contribuindo para a melhoria dos desfechos oncológicos nesta doença de prognóstico tão desafiador, além de definir os protocolos otimizados para subgrupos específicos de pacientes.

REFERÊNCIAS

BRINDLEY, P. J. *et al.* Cholangiocarcinoma. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 1-39, 2021.

CHEN, Y-T. *et al.* Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with endogenetic hyperthermia treatment of hilar cholangiocarcinoma. **Hepato-Gastroenterology**, [s.l.], v. 61, n. 129, p. 151-155, 2014.

CHEN, Y. *et al.* Regional thermochemotherapy versus hepatic arterial infusion chemotherapy for palliative treatment of advanced hilar cholangiocarcinoma: a retrospective controlled study. **European Radiology**, [s.l.], v. 26, n. 10, p. 3500-3509, 2016.

ELVEVI, A. *et al.* Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review. **Annals of Hepatology**, [s.l.], v. 27, n. 5, p. 1-14, 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa. **Inca**, 02 fev. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 09 out. 2025.

INCHINGOLO, R. *et al.* Non-surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, [s.l.], v. 13, n. 11, p. 1-14, 2021.

LI, L. *et al.* Hepatic artery infusion chemotherapy with systemic capecitabine and camrelizumab for treating unresectable hilar cholangiocarcinoma: An initial investigation of efficacy and safety. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 578-583, 2024.

MORIS, D. *et al.* Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: an overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 73, n. 2, p. 198-222, 2023.

QURASHI, M.; VITHAYATHIL, M.; KHAN, S. A. Epidemiology of cholangiocarcinoma. **European Journal of Surgical Oncology**, [s.l.], v. 51, n. 2, p. 1-7, 2025.

SARCOGNATO, S. *et al.* Cholangiocarcinoma. **Pathologica**, [s.l.], v. 113, n. 3, p. 158-169, 2021.

WANG, X. *et al.* Phase II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil for advanced perihilar cholangiocarcinoma. **Radiology**, [s.l.], v. 283, n. 2, p. 580-589, 2017.

WEI, Z. *et al.* Hepatic arterial infusion chemotherapy plus lenvatinib with or without programmed cell death protein-1 inhibitors for advanced cholangiocarcinoma. **Frontiers in Immunology**, [s.l.], v. 14, p. 1-13, 2023.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, [s.l.], v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WU, B. Y. *et al.* A case of giant hilar cholangiocarcinoma accompanied by hyperbilirubinemia achieved disease stabilization via hepatic artery infusion chemotherapy combined with targeted therapy. **Chinese Journal of Hepatology**, [s.l.], v. 32, n. 9, p. 845-849, 2024.

ZHANG, Z-H. *et al.* Intraluminal brachytherapy using 125I seed strand combined with PTBD and Hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable Bismuth-Corlette III and IV stage hilar cholangiocarcinoma. **Brachytherapy**, [s.l.], v. 24, n. 3, p. 431-438, 2025.

ZHENG, W-H. *et al.* Clinical efficacy of gemcitabine and cisplatin-based transcatheter arterial chemoembolization combined with radiotherapy in hilar cholangiocarcinoma. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, [s.l.], v. 11, n. 6, p. 1-10, 2019.

ZHENG, K.; WANG, X. Techniques and status of hepatic arterial infusion chemotherapy for primary hepatobiliary cancers. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, [s.l.], v. 16, p. 1-19, 2024.