

Colangiocarcinoma. Actualización, diagnóstico y terapia

Luis Burgos San Juan

Cholangiocarcinoma

Cholangiocarcinoma is a malignant lesion of the bile duct epithelium. Its incidence and prevalence are low. It appears from the sixth decade of life and there is slight male predominance. It is most frequently found in the confluence of the hepatic ducts, where it is called hilar cholangiocarcinoma or Klatskin tumor. Its etiology is unknown but there are predisposing conditions and environmental risk factors such as primary sclerosing cholangitis, Caroli's disease, bile duct malformations, industrial toxins and parasitic infections. The classic presentation of cholangiocarcinoma includes jaundice, weight loss and right upper quadrant pain. These, in addition to laboratory exams, endoscopic and imaging procedures, lead to the diagnosis. Hilar cholangiocarcinoma must be distinguished from other malignant or benign causes of biliary obstruction. Cholangiocarcinoma of the distal common bile duct must be differentiated from other periampullary tumors and intrahepatic cholangiocarcinoma can be confused with a hepatocellular carcinoma. Two classifications are used for clinical staging: TNM and Bismuth-Corlette. The best treatment is the complete surgical excision with negative histological margins, although the resectability index is low. The type and size of surgery depends on the location and extent of the tumor. Patients with unresectable tumors can be subjected to palliative procedures such as biliary-enteric bypass, endoscopic or percutaneous stent placement. Chemotherapy is not effective. Recently, endoscopic phototherapy has emerged as a better alternative for palliative care (Rev Méd Chile 2008; 136: 240-8).

(Key words: Bile ducts, intrahepatic; Cholangiocarcinoma; Klatskin's tumor)

Recibido el 6 de septiembre, 2006. Aceptado el 16 de enero, 2007.

Cirugía Biliopancreática. Hospital Hernán Henríquez Aravena. Departamento de Cirugía. Universidad de la Frontera, Temuco.

El colangiocarcinoma es un tumor maligno originado en el epitelio de los conductos biliares intra o extrahepáticos. Descrito por primera vez por Durand-Fardel en 1840¹. Es poco frecuente, representa menos del 2% de todos los tumores malignos de diagnóstico reciente. La incidencia en Estados Unidos de Norteamérica es baja, de 1.0/100.000 por año y es un poco más

alta en Israel y Japón.² Se presenta especialmente después de la sexta década de la vida y es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres, en una proporción de 1,3/1².

El colangiocarcinoma se ubica a cualquier nivel de la vía biliar, desde los canalículos intrahepáticos hasta la ampolla de Vater³. Se clasifica según su localización anatómica, patrón de crecimiento y tipo histológico⁴.

Anatómicamente distinguimos el colangiocarcinoma intrahepático (20% a 25%), el perihiliar (50% a 60%), el extrahepático distal (20% a 25%) y el multifocal (5%)⁵. El extrahepático también se

Correspondencia a: Dr. Luis Burgos San Juan, Antumalal 01023. Temuco. E mail: lburgos@ufro.cl

clasifica en el del tercio superior de la vía biliar (hepático común, confluencia hiliar o hepáticos derecho e izquierdo), el del tercio medio (colédoco hasta un plano dado por el borde superior del duodeno) y el del tercio inferior (desde el plano del borde superior del duodeno hasta la ampolla de Vater)³. Se denomina tumor de Klatskin al colangiocarcinoma situado en la confluencia hiliar³.

Según su patrón de crecimiento, puede ser exofítico, polipoideo e infiltrativo⁴. El tumor de Klatskin es de tipo infiltrativo con invasión maligna periductal. El polipoideo tiene crecimiento endoluminal⁴. La Figura 1 muestra pieza quirúrgica de paciente intervenido por tumor de Klatskin Tipo IIIb. Se visualizan extensiones polipoideas endoluminales en hepático izquierdo.

La mayoría de los colangiocarcinomas son del tipo histológico adenocarcinoma ductal, sin embargo, suelen verse otros como los adenocarcinomas papilar, mucinoso, mucoepidermoide y el cistoadenocarcinoma⁴.

En el cuadro clínico destacan el dolor en hipocondrio derecho, ictericia y baja de peso. Actualmente el diagnóstico se ha facilitado por la disponibilidad de variados procedimientos imagenológicos y endoscópicos⁶.

El tratamiento ideal del colangiocarcinoma es la resección quirúrgica. Desafortunadamente, la mayoría de las veces el tumor es irreseccable. Para esos casos hay posibilidad de paliación mediante la colocación de endoprótesis por vía endoscópica o percutánea⁶.

Los pacientes con colangiocarcinoma hiliar en un bajo porcentaje alcanzan a ser tratados con cirugía potencialmente curativa, fundamentalmente por tres motivos: por diagnóstico tardío, por infiltración neoplásica de la vasculatura del hilio hepático y además porque habrían pocos cirujanos entrenados en cirugía hepatobiliar de alta complejidad necesaria para estos casos⁷.

ETIOPATOGENIA

La etiología del colangiocarcinoma no está definida. Sin embargo, algunos procesos patológicos serían predisponentes. Entre ellos están la colangitis esclerosante primaria⁸, la litiasis intrahepática, la enfermedad de Caroli^{9,10} y malformaciones como la atresia de vía biliar y los quistes de colédoco⁶. También existe asociación con tóxicos cancerígenos de origen industrial como digoxinas, nitrosaminas y asbesto². Además, se le asocia a



Figura 1. Pieza quirúrgica de paciente intervenido por Tumor de Klatskin Tipo IIIb. Se visualizan extensiones polipoideas endoluminales en hepático izquierdo.



Figura 2. TAC de paciente con colangiocarcinoma hilar.

infestación crónica de la vía biliar con parásitos endémicos del sudeste asiático como *clonorchis sinensis* y *opisthorchis viverrin*. La infección crónica con *salmonella typhi* sería otro factor predisponente. Es dudoso que la colelitiasis y la colecistectomía previa predispongan al desarrollo de colangiocarcinoma³.

Las alteraciones moleculares también se han asociado al colangiocarcinoma, como la inactivación de oncosupresores (p53, p16, bel-2)¹¹ y la mutación de oncogenes (K-ras, c-myc, c.erbB-2). Sin embargo, no son hallazgos específicos¹².

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas en conjunto con exámenes de laboratorio, endoscopia e imagenología⁵.

Como síntomas inespecíficos los pacientes refieren anorexia, baja de peso y malestar general. El signo más importante es la ictericia progresiva, presente en alrededor de 90%, muchas veces precedida de prurito. También hay dolor no muy intenso en epigastrio e hipocondrio derecho. El cuadro clínico de colangitis propiamente tal se presenta en 10% a 30% de los casos². En algunos

pacientes asintomáticos, las fosfatasas alcalinas están aumentadas de 1 a 5 veces y las transaminasas de 1 a 2 veces⁶.

El signo de Courvosier-Terrier puede estar presente en los colangiocarcinomas ubicados en el tercio inferior del colédoco⁶.

Los pacientes con colangiocarcinoma intrahepático suelen ser asintomáticos. Su diagnóstico es hallazgo cuando se solicita imagenología por otros motivos².

Las pruebas de función hepática muestran patrón de ictericia obstructiva con moderado aumento de las transaminasas². En los casos más avanzados se observa disminución del hematocrito y alteración de las pruebas de coagulación⁵.

Los marcadores tumorales CA 19-9, CA-125 y CEA están aumentados en el colangiocarcinoma en 85%, 40% a 50% y 30%, respectivamente. No obstante, estos marcadores tumorales también se elevan en otras patologías malignas y en lesiones hepáticas graves.⁵ Un estudio comparativo entre CA 19-9 y CEA realizado por autores chinos, demuestra que el CA 19-9 es más útil para el diagnóstico del colangiocarcinoma¹³.

El estudio imagenológico comienza con la ultrasonografía, que es importante especialmente cuando hay dilatación de la vía biliar intrahepáti-



Figura 3. Colangiografía de paciente con colangiocarcinoma hiliar.

ca⁵. La ultrasonografía doppler color permite visualizar la existencia de compromiso portal¹⁴. Sin embargo, el diagnóstico es más preciso con el empleo de tomografía axial computarizada helicoidal multicorte con fases de contraste arterial y venoso (Figura 2). Este procedimiento visualiza la dilatación de la vía biliar, la ubicación del tumor, la indemnidad o compromiso vascular del hilio hepático y la presencia de adenopatías⁵. El colangiocarcinoma intrahepático se visualiza a la tomografía como una masa sólida y en algunas oportunidades muestra áreas quísticas. La colangiografía por resonancia magnética tiene la ventaja de ser un examen no invasivo que visualiza tanto el parénquima hepático como la vía biliar¹⁵. Con este examen es posible ver colangiocarcinomas en diferentes tramos de la vía biliar (Figuras 3 y 4). Incluso se logran detectar pequeños colangiocarcinomas dentro de un segmento de la vía biliar intrahepática en una enfermedad de Caroli¹⁵. La colangiografía retrógrada endoscópica por cepillado endoluminal posibilita la obtención de muestras para estudio citológico¹⁶. La ultrasonografía endoscópica, además de visualizar la masa tumoral, obtiene muestras para diagnóstico histológico mediante punción y aspiración con aguja fina¹⁶.

Es necesario tomar radiografía de tórax y evaluación de función cardiovascular pulmonar y renal.

También se determina la suficiencia hepática mediante la clasificación de Child. Los grados B y

C de Child en general son indicativos de no resecabilidad.

En oportunidades, el cuadro clínico sugiere el diagnóstico de colangiocarcinoma. Sin embargo, el diagnóstico final puede ser otra patología biliar benigna o maligna. El estudio histológico de las estenosis benignas que simulaban un colangiocarcinoma después de reseca, sólo muestran un proceso inflamatorio crónico. Ocasionalmente algunas de ellas se asocian a otras patologías como lupus eritematoso, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa y el síndrome Sjögren¹⁷. Entre las malignas está el cáncer de la vesícula biliar y metástasis hiliares de otros cánceres provenientes de páncreas, de estómago, de mama, de pulmón o de colon. El examen físico completo, la imagenología, la ultrasonografía endoscópica y los marcadores tumorales ayudan al diagnóstico diferencial⁵.

ETAPIFICACIÓN

Para etapificar el colangiocarcinoma, se puede emplear la clasificación basada en el sistema TNM que comprende los siguientes estadios¹:

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1 o T2	N1 o N2	M0



Figura 4. Colangiografía de paciente con colangiocarcinoma de colédoco distal.

Estadio IVA T3 cualquier N M0
 Estadio IVB cualquier T cualquier N M1
 Tis: carcinoma *in situ*.

- T1: invasión del tejido conjuntivo subepitelial
- T2: invasión del tejido conjuntivo perifibromuscular
- T3: invasión de órganos adyacentes
- N0: ausencia de ganglios regionales.
- N1: metástasis en ganglios del ligamento hepato-duodenal
- N2: metástasis en ganglios peripancreáticos, periduodenales, periportales, celíacos o de la arteria mesentérica superior.
- M0: sin metástasis a distancia.
- M1: con metástasis a distancia.

Para los colangiocarcinomas hiliares se emplea la clasificación de Bismuth-Corlette³ que distingue 4 tipos:

- Tipo I. Tumor ubicado bajo la confluencia.
- Tipo II. Tumor ubicado en la confluencia.
- Tipo IIIa. Tumor con extensión al hepático derecho.
- Tipo IIIb. Tumor con extensión al hepático izquierdo.
- Tipo IV. Tumor con extensión hacia ambos hepáticos.

Con el propósito de mejorar la predicción de reseccabilidad del colangiocarcinoma hilar, Ronald Chamberlain y Leslie Blumgart proponen otra clasificación del estadio de extensión tumoral. Considera si hay o no extensión tumoral hacia la vena porta y si existe o no atrofia hepática.³ Comprende cuatro estadios tumorales:

- T1: Tumor localizado en la confluencia y/o hepáticos derecho o izquierdo, pero sin infiltración de la vena porta.
- T2: Tumor localizado en la confluencia y/o hepáticos derecho o izquierdo con atrofia hepática ipsilateral, pero sin demostración de compromiso portal.
- T3: Tumor localizado en la confluencia o hepáticos derecho o izquierdo con infiltración ipsilateral de rama portal, con o sin atrofia lobar ipsilateral y sin compromiso de tronco portal.
- T4: Tumor infiltrante de ambos hepáticos hasta las ramas secundarias o compromiso del tronco de la vena porta.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La resección completa del tumor con márgenes histológicos negativos es la única terapia curativa, pero los índices de reseccabilidad son bajos y muchos de los pacientes reseccados presentan recidiva. El tipo y magnitud de la cirugía depende de la localización del tumor y el grado de extensión¹⁸.

El tratamiento de elección del colangiocarcinoma periférico o intrahepático es la resección hepática. Con esta terapia, autores españoles logran 79% de supervivencia a 5 años en los casos sin compromiso ganglionar y con 1 cm de margen de sección libre de cáncer¹⁹. En tumores de gran tamaño, cirujanos alemanes obtienen supervivencia a 3 años de 55% con resección hepática extendida siempre que se obtenga margen libre de tumor²⁰. Para estos tumores la quimioterapia única o múltiple, asociada o no a radioterapia no tiene resultados muy alentadores²¹. En los casos con contraindicación de cirugía resectiva ha tenido buenos resultados la ablación por radiofrecuencia aplicada por vía abierta, laparoscópica o percutánea²². Este tipo de ablación también se ha empleado en casos de recidiva posterior a la resección²³.

El colangiocarcinoma hilar tiene como terapia de elección la resección de la vía biliar con o sin resección hepática más linfadenectomía y anastomosis biliodigestiva. Hasta el año 2000 no había consenso en relación a la extensión de la resección del tumor. Algunos centros quirúrgicos preferían asociar a la resección local una resección hepática más o menos extendida, buscando márgenes libre de tumor. Otros cirujanos más conservadores preconizaban la resección local del tumor para disminuir la morbimortalidad²⁴. Actualmente, en general la magnitud de la resección depende del tipo según la clasificación de Bismuth-Corlette: Los tipos I y II requieren resección de toda la vía biliar extrahepática, colecistectomía, linfadenectomía y anastomosis hepático-yeyunal en Y de Roux. Los tipo III todo lo anterior más lobectomía hepática derecha o izquierda y los tipo IV resección de la vía biliar, vesícula biliar, linfadenectomía más lobectomía hepática extendida⁵.

Los avances en la cirugía hepatobiliar en los últimos años han permitido realizar cirugía resectiva cada vez más extendida, con el propósito de

resecar en margen libre de tumor y así alcanzar mayor supervivencia. Así por ejemplo, para los casos avanzados con compromiso especialmente del lado derecho, si las condiciones generales del paciente son aceptables, se preconiza realizar resección hepática derecha extendida resecando incluso parte del conducto hepático izquierdo y dejando solo los segmentos 2 y 3. Esta resección de prácticamente 80% del parénquima hepático, requiere evitar el daño de la vasculatura de los segmentos remanentes. Autores japoneses obtienen supervivencia mayor de 5 años en 3 de 8 pacientes operados con esta técnica²⁵. La resección izquierda extendida (segmentos 2, 3, 4, 5, 8 y eventualmente el 1) es de mayor complejidad con mayor morbilidad y menor porcentaje de supervivencia²⁶. En algunos centros quirúrgicos preconizan realizar embolización portal 3 semanas antes de la resección, con el propósito de lograr hipertrofia del hígado remanente y poder disminuir la mortalidad por falla hepática²⁷. Con el propósito de mejorar la resecabilidad cuando hay infiltración portal, cirujanos japoneses efectúan

resección de un trozo o segmento de vena porta sin tener un aumento de la morbilidad²⁸.

La mortalidad operatoria de las diferentes series de cirugía resectiva es de alrededor de 10%. Sin embargo, tres autores japoneses muestran series sin mortalidad operatoria pero con morbilidad elevada de 48%, 43% y 50%, respectivamente. En las tres series realizan drenaje biliar preoperatorio y embolización portal^{29,30,31}.

El trasplante hepático, últimamente ha surgido como otra opción válida para tratar pacientes con colangiocarcinoma hiliar y periférico considerados irresecables pero no diseminados. Cirujanos españoles muestran una serie con buena supervivencia de 53% y 30% a 3 y 5 años respectivamente para el colangiocarcinoma hiliar. Y para el colangiocarcinoma periférico de 65% y 42% a 3 y 5 años respectivamente³².

Recientemente cirujanos de la División de Trasplante de la Clínica Mayo hicieron un estudio comparativo entre dos series de pacientes portadores de colangiocarcinoma. En una serie se realizó extirpación del tumor, resección hepática y



Figura 5. Pieza quirúrgica de paciente operado con pancreatoduodenectomía por colangiocarcinoma de colédoco distal con infiltración de ampolla de Vater y duodeno.

linfadenectomía. En la otra se efectuó trasplante hepático con quimioradioterapia adyuvante. En esta última serie de trasplante se logró mejor supervivencia a 3 y 5 años de un 82% y 82% respectivamente. En la serie de resecciones hepáticas la supervivencia fue mucho menor de 48% y 21% respectivamente³³.

Los colangiocarcinomas resecables de la vía biliar distal son tratados mediante pancreatoduodenectomía⁵. La Figura 5 muestra la pieza quirúrgica de paciente operado con pancreatoduodenectomía por colangiocarcinoma de colédoco distal con infiltración de ampolla de Vater y duodeno. Excepcionalmente colangiocarcinomas pequeños ubicados en el tercio distal del colédoco pueden ser resecados más conservadoramente, es decir resección de la vía biliar, linfadenectomía y hepatico-yeyunoanastomosis.

TRATAMIENTO PALIATIVO

Cuando la exploración quirúrgica en un paciente portador de colangiocarcinoma hiliar determina irresecabilidad del tumor, se recomienda realizar anastomosis biliodigestiva preferentemente en el conducto biliar del segmento 3³⁴. Si el tumor está inmediatamente por debajo de la bifurcación, es posible realizar anastomosis entre la vía biliar y un asa yeyunal en Y de Roux³⁵.

En los pacientes con colangiocarcinomasiliares irresecables, la mejor opción de drenaje biliar endoscópico es la colocación de 2 endoprótesis, una derecha y otra izquierda, para evitar la infección del lado no drenado si se drena solamente uno. El promedio de vida alcanzado va entre 4 y 6 meses y se recomienda preferir las endoprótesis metálicas autoexpandibles^{36,37}.

En otros centros utilizan el drenaje biliar percutáneo con similares resultados al drenaje endoscópico. Ambos tipos de drenaje tienen complicaciones, siendo el desplazamiento y la obstrucción los determinantes de cuadros de colangitis, lo cual obliga al recambio del catéter. Una complicación rara del drenaje percutáneo es

la diseminación peritoneal cuando el catéter se desplaza³⁸.

Los pacientes con colangiocarcinoma irresecable tratados con quimioterapia, en general tienen muy escasa respuesta. Se han probado múltiples esquemas. La droga más usada es el 5 fluoruracilo, solo o asociado a otros citotóxicos. En una revisión de empleo de 12 diferentes esquemas, las supervivencias logradas van de 2 a 12 meses, correspondiendo esta última más prolongada al empleo de 5 fluoruracilo más cisplatino. También se ha probado la gencitabina como droga única con supervivencias entre 6 y medio a 16 meses. La combinación de gencitabina con oxaliplatino o cisplatino sería la con mejor respuesta y buena tolerancia³⁹. Un número importante de series tratan en conjunto el colangiocarcinoma y otras neoplasias de la vía biliar^{40,41}. Por este motivo y por la poca uniformidad de las casuísticas aun no se determina cual sería la quimioterapia ideal para tratar el colangiocarcinoma.

Recientemente, en centros holandeses y suizos han empleado la fototerapia endoscópica asociada al drenaje endoscópico, como una terapia paliativa locoregional que da mejor supervivencia que el drenaje biliar único. Consiste en la administración endovenosa de un fotosensibilizador y luego la aplicación endoscópica de un haz de luz de una determinada longitud de onda con lo cual se logra un efecto tumoricida de 4mm de profundidad^{1,42,43}.

En resumen, en la actualidad los pacientes portadores de colangiocarcinoma continúan teniendo un pronóstico sombrío. Sin embargo, existen avances especialmente en el diagnóstico imagenológico. Es posible visualizar la localización exacta del tumor y si existe o no invasión de estructuras vecinas, lo cual determina con gran precisión la resecabilidad del tumor. También hay avances en la aplicación de técnicas quirúrgicas resectivas extendidas, permitiendo el logro de mejores índices de morbimortalidad en pacientes que hace algunos años no tenían ninguna posibilidad de acceder a cirugía potencialmente curativa.

REFERENCIA

1. KHAN SA, THOMAS HC, DAVIDSON BR, TAYLOR-ROBINSON SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-14.
2. WEBER S, O'REILLY E, ABOU-ALFA G, BLUMBART L. Cancer of Bile Duct. En: Abeloff M (ed). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone 3rd Edition 2004; 202-14.
3. CHAMBERLAIN RS, BLUMBART LH. Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 55-66.
4. VEGA P, ARRIBAS J, GONZÁLEZ M, MORENO S, ABURTO JM. Colangiocarcinoma polipoideo difuso de cólédoco. *Cir Esp* 2004; 75: 365-8.
5. KHAN SA, DAVIDSON BR, GOLDIN R, PEREIRA SP, ROSENBERG WM, TAYLOR-ROBINSON SD ET AL. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 Suppl 6: 1-9.
6. GOLDBERG MJ. Cholangiocarcinoma. *Dis Mon*. 2004; 50: 540-4.
7. HEMMING AW, REED AI, FUJITA S, FOLEY DP, HOWARD RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 693-702.
8. BOBERG KM, BERGQUIST A, MITCHELL S, PARES A, ROSINA F, BROOME U, CHAPMAN R, FAUSA O, EGELAND T, ROCCA G, SCHRUMPF E. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1205-11.
9. FARIA G, DE ARETXABALA X, SIERRALTA A, FLORES P, BURGOS L. Primary cholangiocarcinoma associated with Caroli disease. *Rev Med Chil* 2001; 129: 1433-8.
10. TOTKAS S, HOHENBERGER P. Cholangiocellular carcinoma associated with segmental Caroli's disease. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 520-1.
11. KHAN SA, THOMAS HC, TOLEDANO MB, COX IJ, TAYLOR-ROBINSON SD. p53 mutations in human cholangiocarcinoma: a review. *Liver Int* 2005; 25: 704-16.
12. REEVES ME, DEMATTEO RP. Genes and viruses in hepatobiliary neoplasia. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 84-93.
13. QIN XL, WANG ZR, SHI JS, LU M, WANG L, HE QR. Utility of serum CA19-9 in diagnosis of cholangiocarcinoma: in comparison with CEA. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 427-32.
14. TCHELEPI H, RALLS PW. Ultrasound of focal liver masses. *Ultrasound Q* 2004; 20: 155-69.
15. HUSSAIN SM, SEMELKA RC. Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin North Am* 2005; 43: 929-47.
16. BRUGGE WR. Endoscopic techniques to diagnose and manage biliary tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4561-5.
17. BINKLEY CE, ECKHAUSER FE, COLLETTI LM. Unusual causes of benign biliary strictures with cholangiographic features of cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 676-81.
18. JARNAGIN WR, SHOUP M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 189-99.
19. MARGARIT C, ESCARTIN A, BELLMUNT J, ALLENDE E, BILBAO I. Peripheral cholangiocarcinoma: results of surgical treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 215-23.
20. LANG H, SOTIROPOULOS GC, FRUHAUF NR, DOMLAND M, PAUL A, KIND EM ET AL. Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. *Ann Surg* 2005; 241: 134-43.
21. MARTIN R, JARNAGIN W. Intrahepatic cholangiocarcinoma. Current management. *Minerva Chir* 2003; 58: 469-78.
22. ZGODZINSKI W, ESPAT NJ. Radiofrequency ablation for incidentally identified primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5239-40.
23. SLAKEY DP. Radiofrequency ablation of recurrent cholangiocarcinoma. *Am Surg* 2002; 68: 395-7.
24. OGURA H. Cirugía del colangiocarcinoma. En: Burgos L (ed). *Cirugía hepática*. Santiago: Soc Cir Chile 1ra Edición 2000; 141-8.
25. NAGINO M, KAMIYA J, ARAI T, NISHIO H, EBATA T, NIMURA Y. «Anatomic» right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 28-32.
26. NISHIO H, HIDALGO E, HAMADY ZZ, RAVINDRA KV, KOTRU A, DASGUPTA D ET AL. Left hepatic trisectionectomy for hepatobiliary malignancy: results and an appraisal of its current role. *Ann Surg* 2005; 242: 267-75.
27. NAGINO M, KAMIYA J, NISHIO H, EBATA T, ARAI T, NIMURA Y. Two hundred forty consecutive portal

- vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg* 2006; 243: 364-72.
28. EBATA T, NAGINO M, KAMIYA J, UESAKA K, NAGASAKA T, NIMURA Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg* 2003; 238: 720-7.
 29. KONDO S, HIRANO S, AMBO Y, TANAKA E, OKUSHIBA S, MORIKAWA T, KATOH H. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240: 95-101.
 30. SEYAMA Y, KUBOTA K, SANO K, NOIE T, TAKAYAMA T, KOSUGE T, MAKUUCHI M. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* 2003; 238: 73-83.
 31. SANO T, SHIMADA K, SAKAMOTO Y, YAMAMOTO J, YAMASAKI S, KOSUGE T. One hundred two consecutive hepatobiliary resections for perihilar cholangiocarcinoma with zero mortality. *Ann Surg* 2006; 244: 240-7.
 32. ROBLES R, FIGUERAS J, TURRION VS, MARGARIT C, MOYA A, VARO E ET AL. Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 239: 265-71.
 33. REA DJ, HEIMBACH JK, ROSEN CB, HADDOCK MG, ALBERTS SR, KREMERS WK ET AL. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 451-8.
 34. CONFALONIERI F, BALLERINI A. Palliative cholangiojejunostomy on the duct of hepatic segment III. Our experience. *Minerva Chir* 1998; 53: 709-14.
 35. LI HM, DOU KF, SUN K, GAO ZQ, LI KZ, FU YC. Palliative surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 110-3.
 36. CHANG WH, KORTAN P, HABER GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 354-462.
 37. DE PALMA GD, PEZZULLO A, REGA M, PERSICO M, PATRONE F, MASTANTUONO L, PERSICO G. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 50-3.
 38. GARCIA-VILA JH, BORDON F, GONZALEZ-ANON M, AMBIT S. Tumoral seeding along the percutaneous tract of cholangiocarcinoma treated with autoexpandable metallic endoprostheses. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 663-4.
 39. THONGPRASERT S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Annals of Oncology* 2005; 16: 93-6.
 40. PARK JS, OH SY, KIM SH, KWON HC, KIM JS, JIN-KIM H, KIM YH. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 68-73.
 41. DINGLE BH, RUMBLE RB, BROUWERS MC. Cancer Care Ontario's Program In Evidence-based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: a systematic review. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19: 711-6.
 42. RAUWS EA. Photodynamic therapy and Klatskin tumour: An overview. *Scand J Gastroenterol* 2006; 243: 135-8.
 43. HAREWOOD GC, BARON TH, RUMALLA A, WANG KK, GORES GJ, STADHEIM LM, DE GROEN PC. Pilot study to assess patient outcomes following endoscopic application of photodynamic therapy for advanced cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 415-20.