

# Colangiocarcinoma

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo\*

\* Cirujano Oncólogo, Jefe de la División de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

Correspondencia: Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo. Av. San Fernando No. 22, Tlalpan, México, D. F. 14000, México.

**RESUMEN** El colangiocarcinoma es uno de los cánceres más raros, siendo el menos frecuente de los del hígado y el tracto biliar. Puede originarse en cualquier nivel del árbol biliar. Los pacientes se presentan clásicamente con una ictericia indolora y prurito, la colangitis no es común. Para su estudio y tratamiento, se clasifican en tres grandes grupos: los carcinomas intrahepáticos, los parahiliares y los distales. Existen también tumores difusos, pero son sumamente raros. Los carcinomas perihiliares son los más comunes. Esta clasificación es útil en el monitoreo de resultados, ya que los tumores intrahepáticos usualmente son manejados como carcinomas hepatocelulares con resección de hígado, mientras que los tumores distales son tratados como cánceres de la cabeza del páncreas, con una pancreatoduodenectomía. Las lesiones perihiliares pueden ser tratadas con una variedad de procedimientos quirúrgicos o no quirúrgicos. La cirugía es el único procedimiento potencialmente curativo. La resecabilidad y el pronóstico dependen de la localización del tumor, a través del árbol biliar, la extensión o no al parénquima hepático y la invasión del tumor a los vasos sanguíneos mayores.

**Palabras clave:** Colangiocarcinoma, cáncer del conducto biliar, carcinoma del conducto biliar extrahepático.

**SUMMARY** Cholangiocarcinoma, are uncommon cancers, and the least common of those categorized as liver and biliary tract cancers. May occur anywhere in the biliary tree. Patients typically present with painless jaundice and pruritus, cholangitis is uncommon. They are classified into three broad anatomic groups: Intrahepatic, perihiliar and distal lesions. This classification system is useful for monitoring outcome, since intrahepatic tumors are usually managed as hepatocellular carcinoma with liver resection, and distal tumors are treated as pancreatic cancer with pancreatoduodenectomy. Perihiliar lesions may be treated with a variety of operative and nonoperative therapies. Surgery is the only potentially curative treatment. Prognosis and resecability depend on tumor location along the biliary tree, the extent of hepatic parenchymal involvement and the invasion of major blood vessels by the tumor.

**Key words:** Cholangiocarcinoma, bile duct cancer, carcinoma of the extrahepatic bile duct.

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de la vía biliar, es un tumor poco frecuente, tiene una incidencia de 1.1 X 100,000 habitantes en los Estados Unidos de Norteamérica y se estima que para el año de 1997 habrá 6,900 nuevos casos, ocupando el octavo lugar de las neoplasias del aparato digestivo.<sup>1</sup>

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias, dependiente de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, esta neoplasia ocupa el vigésimo segundo lugar, en relación a la distribución de casos de neoplasias malignas por topografía

general, correspondiendo al 1.3% de todos los casos.<sup>2</sup>

En el Instituto Nacional de Cancerología, México, en el periodo comprendido del 1º de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1996, se diagnosticaron 21,029 casos de cáncer, con diferentes localizaciones en el organismo, de los cuales sólo 110 casos (0.52%), correspondieron al diagnóstico topográfico y anatomopatológico de colangiocarcinoma. Todos ellos, adenocarcinomas en etapas avanzadas y ningún paciente sobrevivió más de 16 meses, pese a tratamientos combinados de cirugía resectiva y radioterapia (Cuadro 1).

La edad promedio de presentación del colangiocarcinoma, es entre los 60 y 65 años, la incidencia se

**CUADRO 1**  
COLANGIOCARCINOMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA, MÉXICO

| Año   | No. de casos | Total de casos<br>por año | (%)   |
|-------|--------------|---------------------------|-------|
| 1996  | 22           | 2771                      | .79 % |
| 1995  | 13           | 3166                      | .41 % |
| 1994  | 21           | 3065                      | .68 % |
| 1993  | 11           | 3025                      | .36 % |
| 1992  | 21           | 2886                      | .72 % |
| 1991  | 13           | 3128                      | .41 % |
| 1990  | 9            | 2988                      | .30 % |
| Total | 110          | 21,029                    | .52 % |

incrementa con la edad, apreciándose una distribución similar para ambos sexos.<sup>3</sup>

Este tumor puede desarrollarse en cualquier sitio del árbol biliar, pudiéndose originar a nivel 1) intrahepático, 2) perihiliar y 3) distal. Los tumores difusos también se pueden presentar, pero son sumamente raros. La localización más común, hasta en un 70% es la perihiliar. Los tumores distales son la segunda localización en frecuencia, mientras que las neoplasias puramente intrahepáticas ocurren en mínima frecuencia.<sup>3</sup>

### ETIOLOGÍA

El colangiocarcinoma está asociado a múltiples factores, entre los que destacan la estasis biliar, con o sin litiasis, especialmente en la población anciana, llegando a presentarse entre un 5 a 10% de los pacientes que cursan con litiasis intrahepática.<sup>4</sup> La enfermedad de Caroli y los quistes coledocianos, en pacientes longevos, también incrementan el riesgo para desarrollar esta neoplasia maligna.<sup>5</sup> Las personas con colangitis esclerosante que fallecen, hasta en un 40% de las autopsias se ha documentado la presencia de colangiocarcinoma,<sup>3</sup> y entre un 10 y 35% de los pacientes, a quienes se les practicó trasplante de hígado por colangitis esclerosante, llega a tener un tumor maligno de la vía biliar.<sup>6</sup> La prevalencia de colangiocarcinoma en pacientes con colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI), es del 0.2 al 1.4%, siendo significativamente mayor el riesgo de desarrollar cáncer en la vía biliar, que el resto de la población general.<sup>7</sup> El agente radiocontrastante como el Thorotrast, también se ha asociado a mayor frecuencia de estos tumores, sin

embargo, por fortuna esta sustancia en la actualidad ya no es utilizada.<sup>8</sup> El contenido elevado de nitrosaminas en la dieta, también se ha asociado a mayor frecuencia de los tumores en la vía biliar.<sup>9</sup> Algunos factores ambientales, tanto químicos y radionúclidos, se han asociado con un incremento aparente de este cáncer, en el oeste de Virginia en los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>10</sup> En el oriente de Asia, se ha asociado a la presencia de *Clonorsis sinensis* y *Opistrococcus viverrini*.<sup>11</sup>

### PATOLOGÍA Y CONDUCTA BIOLÓGICA

Más del 95% de los cánceres del conducto biliar son adenocarcinomas, sin embargo, pueden presentarse otros tipos histopatológicos, como los carcinomas espinocelular y mucoepidermoide, los tumores del tipo leiomiocarcinoma, rhabdomiocarcinoma, cistoadenocarcinoma, carcinoide y tumores de células granulares.<sup>3</sup> La mayoría de los adenocarcinomas son macroscópicamente difusos o nodulares con áreas fibróticas y papilares, son positivos al antígeno carcinoembrionario (ACE), la mayoría de los tumores son positivos para la tinción CA 50 y CA 19-9 y puede haber expresión del gen p53 supresor o del K ras.<sup>12</sup>

El tumor frecuentemente se disemina a través del conducto biliar y se puede extender al hígado. Es posible que se disemine por vía hematogena, dando metástasis hepáticas. Las metástasis locales y a distancia, comúnmente afectan al peritoneo, ganglios linfáticos abdominales, así como al diafragma y la vesícula biliar. La invasión perineural es frecuente.<sup>13</sup>

### CLASIFICACIÓN

Con el objeto de evaluar la localización y extensión del tumor primario de la vía biliar, en forma preoperatoria, con diferentes estudios, se clasifican en tumores del tercio superior de las vías biliares extrahepáticas o perihiliares, tumores del tercio medio con un tracto de vía biliar, que no infiltra, que se puede aislar después de la confluencia de la vía biliar y antes de la entrada en la porción retroduodenopancreática y tumores del tercio inferior que infiltran el trayecto retroduodenopancreático.

Los tumores perihiliares a su vez Bismuth<sup>14</sup> los clasifica, como tipo I cuando el tumor afecta sólo el conducto hepático común. El tipo II corresponde a la neoplasia localizada en la bifurcación del conducto hepático, sin involucrar los conductos secundarios derecho o izquierdo. El tipo IIIa se denomina a la masa que se extiende a los

conductos secundarios derechos, mientras que el tipo IIIb, invade a los conductos secundarios izquierdos. El tipo IV corresponde cuando la tumoración afecta a ambos conductos intrahepáticos secundarios (derecho e izquierdo).<sup>14</sup>

La etapificación TNM (T: tumor, N: ganglios, M: metástasis), es empleada después de cirugía y de haber realizado el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica, la descripción completa se presenta en los cuadros 2, 3 y en la figura 1.<sup>15</sup>

### CUADRO CLÍNICO

La ictericia es la manifestación más frecuente, llegándose a observar hasta en más del 90% de los pacientes. El paciente manifiesta frecuentemente prurito, dolor abdominal leve y pérdida de peso. Además de la ictericia son poco comunes los datos anormales que se puedan obtener a la exploración física y la colangitis raramente se presenta.

Es posible documentar fosfatasa alcalina elevada, así como también elevación de la gamma-glutamil transferasa (GGT). Habitualmente al momento del diag-

**CUADRO 2**  
CLASIFICACIÓN TNM, SEGÚN AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER<sup>15</sup>

#### (T) Tumor primario

- TX: El tumor primario no se puede establecer  
 TO: No evidencia del tumor primario  
 TIS: Carcinoma *In situ*  
 T1: El tumor invade la mucosa o las capas musculares  
 T1a: El tumor invade la mucosa  
 T1b: El tumor invade el área muscular  
 T2: El tumor invade el tejido conectivo perimuscular  
 T3: El tumor invade estructuras adyacentes: hígado, páncreas, duodeno, vesícula biliar, colon, estómago.

#### (N) Ganglios regionales

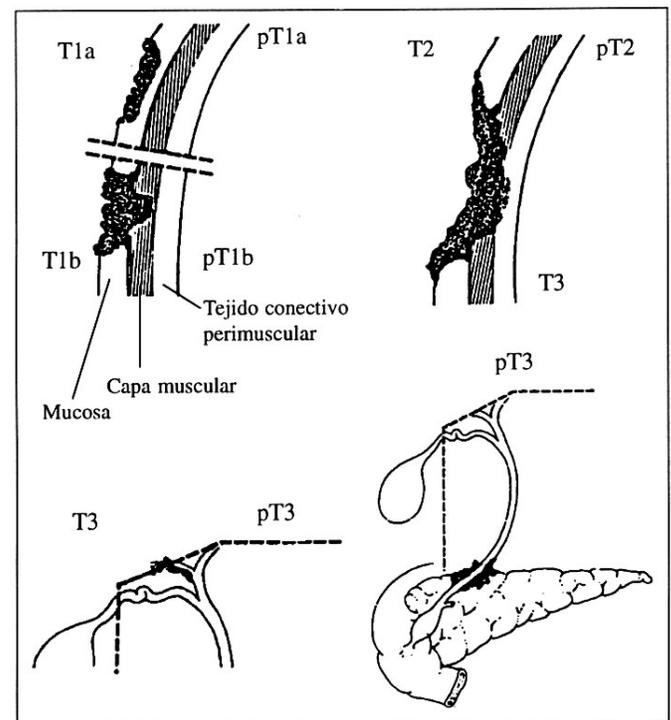
- NX: Los ganglios regionales no pueden evaluarse  
 NO: Sin metástasis ganglionares regionales  
 N1: Metástasis ganglionares pericoledocianas y/o ganglionares hiliares (ejemplo: ligamento hepaticoduodenal)  
 N2: Metástasis en ganglios peripancreáticos (sólo cabeza), periduodenales, periportaes, celiacos y/o mesentéricos superiores

#### (M) Metástasis a distancia

- MX: La presencia de metástasis a distancia, no se puede establecer  
 M1: Sin metástasis a distancia  
 M2: Metástasis a distancia

**CUADRO 3**  
CLASIFICACIÓN POR ETAPAS, SEGÚN AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER<sup>15</sup>

| Etapa | T         | N         | M |
|-------|-----------|-----------|---|
| 0     | TIS       | 0         | 0 |
| I     | 1         | 0         | 0 |
| II    | 2         | 0         | 0 |
| III   | 1,2       | 1         | 0 |
| IVA   | 3         | Cualquier | 0 |
| IVB   | Cualquier | Cualquier | 1 |



**Figura 1.** Clasificación del tumor (t) según American Joint Committee on Cancer.<sup>15</sup>

nóstico el nivel de bilirrubinas totales está por arriba de 10mg/dL, con moderada hipoalbuminemia, anemia y tiempo de protrombina prolongado. Usualmente el antígeno carcinoembrionario (ACE) y el alfafetoproteína están normales. El CA 19-9 y CA 50 séricos pueden estar elevados.<sup>3</sup>

### DIAGNÓSTICO Y ETAPIFICACIÓN

Inicialmente la mayoría de los pacientes con colangiocarcinoma, tienen ictericia obstructiva indolora. El diagnóstico exacto y la evaluación de la extensión del padeci-

miento (etapificación), pueden lograrse utilizando una combinación de técnicas de imagen, empleando la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la ultrasonografía (US), la colangiografía, ya sea transhepática percutánea (CTHP) o la colangiografía endoscópica (CE) y la arteriografía (AR).

Basados en la apariencia de la imagen, el colangiocarcinoma puede clasificarse por su localización anatómica. Los hallazgos, ya sean por TC o por RM, que sugieren un tumor intrahepático, son una masa sólida dentro del conducto biliar o una dilatación de la vesícula biliar. En comparación, un colangiocarcinoma hiliar, se presenta con un árbol biliar intrahepático dilatado, con una vesícula biliar normal o colapsada, y un árbol biliar extrahepático, así como el páncreas normal (*Figura 2*). Los datos que en una TC sugieren un colangiocarcinoma distal son: un árbol biliar intrahepático y extrahepático dilatado y una cabeza del páncreas agrandada o un páncreas normal. El tumor primario a menudo es pequeño y puede visualizarse únicamente en el 20% de los pacientes que se les realiza TC. La nueva TC espiral o la RM pueden ser más sensibles que la TC convencional, para detectar estos pequeños tumores.<sup>16</sup>

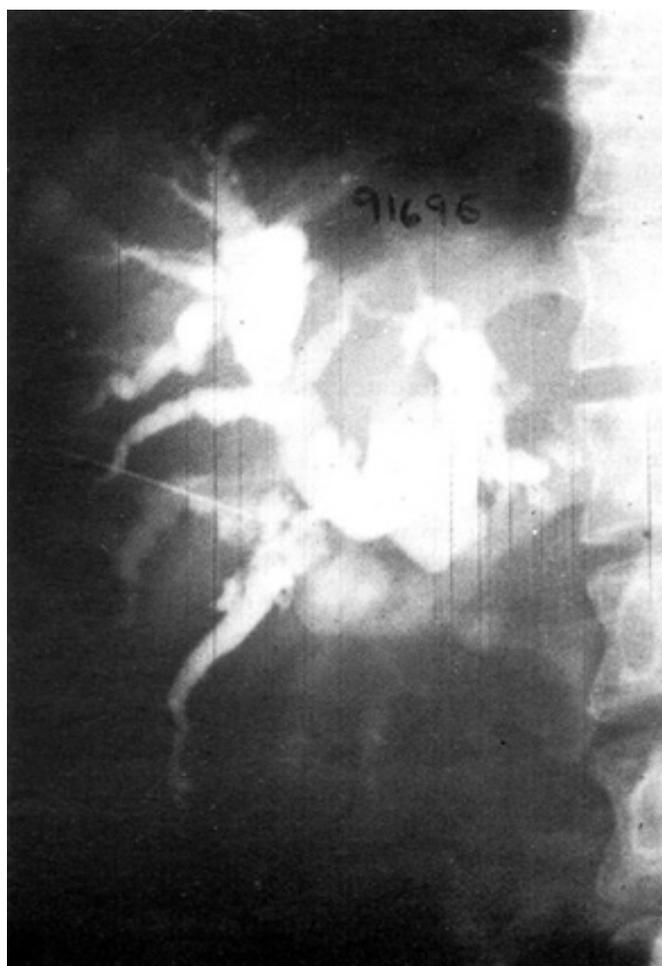
Posterior a documentar por TC o US (*Figura 3*) la dilatación del conducto biliar, se evalúa la anatomía de la vía biliar, por medio de colangiografía transhepática percutánea (CTHP) o por colangiografía endoscópica (*Figura 4*).

En los tumores del árbol biliar proximal, se recomienda la CTHP porque permite una mejor definición de la extensión del tumor proximal en el hilio hepático, permitiendo la colocación de sondas transhepáticas percutáneas (STHP). Para las neoplasias que involucran

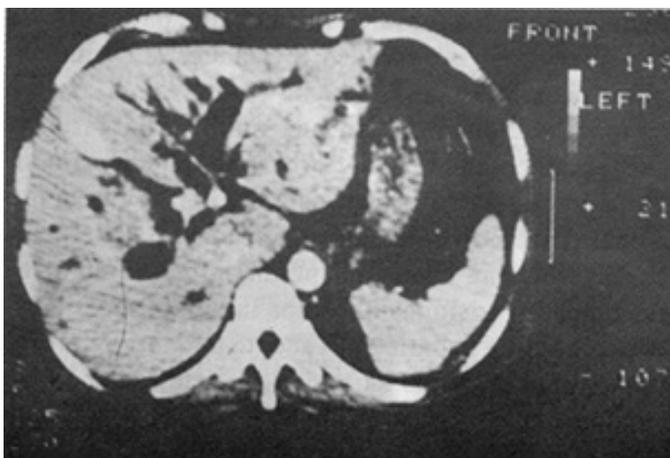
la bifurcación del conducto biliar, tanto del conducto hepático derecho, como el izquierdo, requieren la visualización y la intubación de sondas transhepáticas



*Figura 3. Ultrasonido mostrando conducto colédoco dilatado, por tumor de la vía biliar distal.*



*Figura 4. Colangiografía transhepática percutánea, con conductos intrahepáticos dilatados por tumor en conducto hepático común.*



*Figura 2. Tomografía computada evidenciando conductos biliares intrahepáticos dilatados, por colangiocarcinoma hiliar.*

como primer paso para su tratamiento. Para las lesiones obstructivas del conducto hepático común distal e inferior, se utiliza una sonda transhepática derecha. Estas sondas transhepáticas se colocan a través del tumor hasta el duodeno, de ser posible. Aunque la colocación de sondas para drenaje biliar preoperatorio no disminuye la mortalidad operatoria, estas sondas transhepáticas son de gran ayuda técnica al cirujano, al permitirle palpar la sonda arriba del tumor durante la disección y sirviendo como guía, para facilitar la colocación intraoperatoria de endoprótesis de silastic de diámetro amplio.

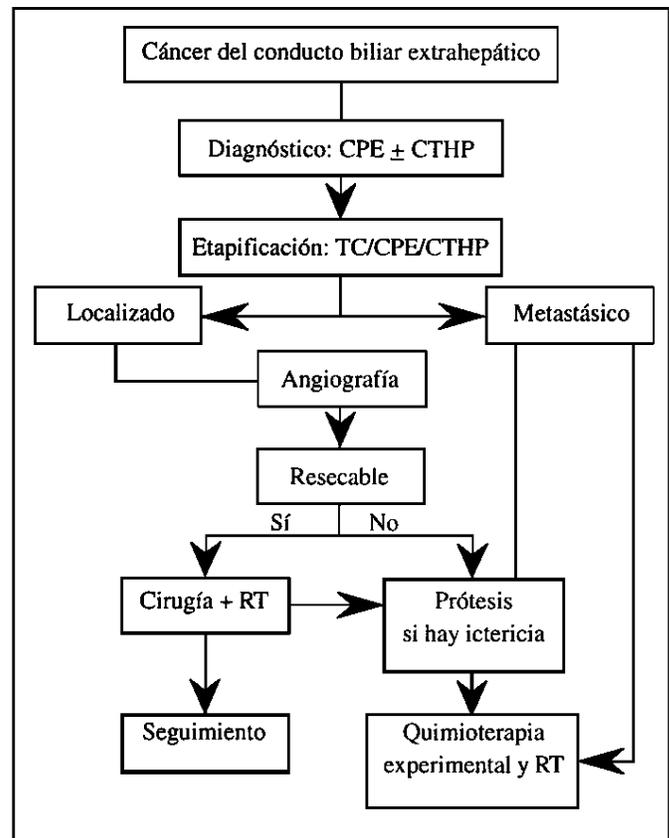
La angiografía visceral también ha probado su utilidad al evaluar las etapas y resecabilidad de los tumores en los conductos biliares proximal y distal. La evidencia por medio de angiografía de oclusión o cierre de arteria hepática común o de una vena portal principal usualmente sugiere que la resección no será adecuada. En una serie del Hospital The Johns Hopkins, de 97 pacientes con patología comprobada de colangiocarcinoma perihiliar, un 33% mostró oclusión arterial o venosa en la arteriografía preoperatoria.<sup>3</sup> Únicamente uno de estos pacientes con oclusión de vena portal izquierda, se sometió a resección. En esta serie, la angiografía predijo el tratamiento clínico, en un 71% de los pacientes, mientras que el valor predictivo combinado de la colangiografía y la angiografía fue de 79%.<sup>16-18</sup>

## TRATAMIENTO

Aunque existen diferentes opciones terapéuticas para el colangiocarcinoma, como son la colocación de prótesis vía endoscópica o percutánea, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, la resección quirúrgica es la única opción curativa (*Figura 5*). Desafortunadamente las neoplasias de la vía biliar, son curables por cirugía en menos del 10% de los casos. Sin embargo, ahora este padecimiento es más frecuentemente diagnosticado y mejor evaluado en su extensión con métodos diagnósticos más precisos, que facilitan una adecuada selección de los pacientes que deben ser operados. La principal modalidad de tratamiento, hoy por hoy es la cirugía, siempre y cuando sea resecable.

## CIRUGÍA CURATIVA

La resecabilidad y el pronóstico dependen de la localización de la tumoración a nivel del árbol biliar, de la

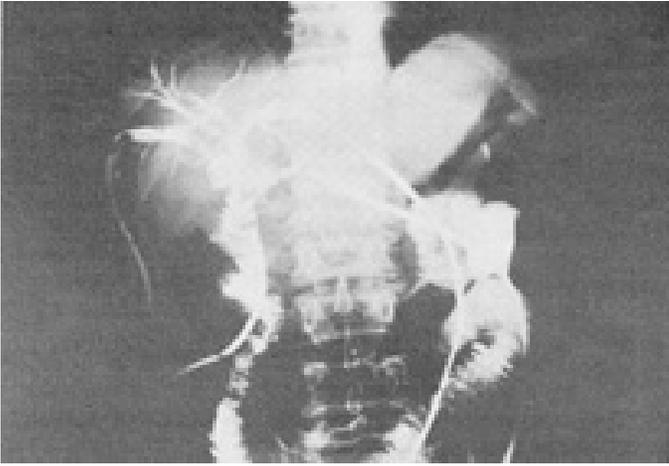


*Figura 5. Síntesis de la metodología diagnóstica y tratamiento del colangiocarcinoma.*

extensión del tumor al parénquima hepático y de la invasión tumoral a los vasos. Los tumores originados en el conducto biliar distal, son resecables en el 25 a 30% de los pacientes, con porcentajes de supervivencia a un año, de un 60 a un 80% y con supervivencia de un 22% a cinco años (*Figura 6*).

El porcentaje y la resecabilidad es definitivamente mejor para los tumores distales que para las localizaciones más proximales. El cáncer del conducto biliar proximal más frecuente (tumor de Klatskin), es más problemático. En una minoría de casos, el cáncer del conducto biliar proximal, puede ser completamente resecado, ya que el tumor es frecuentemente detectado en etapas avanzadas, por lo que se excluye de una resección potencialmente curativa. En muchas ocasiones el tumor invade directamente el parénquima hepático adyacente a lo largo del conducto biliar común o a través de la arteria hepática o vena porta.

Si el tumor infiltra extensamente ambos lóbulos del hígado o involucra la vena porta principal o la arteria hepática, la lesión se considera irresecable.



**Figura 6.** Hepatoyeyunoanastomosis y drenajes biliares percutáneos post-resección de colangiocarcinoma de conducto hepático común.

En contraste, si el tumor afecta un lóbulo del hígado únicamente o sólo infiltra la vena porta y la arteria hepática en el mismo lado, la lesión puede ser resecable, con una hepatectomía parcial. La afectación por el tumor de la vena porta y la arteria hepática, no necesariamente excluye la resección. Las resecciones combinadas con resecciones mayores de hígado, tienen una mortalidad operatoria de un 5 a 8% y un rango de supervivencia a cinco años, entre 13 a 17%<sup>19</sup>

La pancreatoduodenectomía está indicada frecuentemente en las lesiones del tercio más distal del árbol biliar. La resección quirúrgica de estos tumores ahora es realizada con una baja mortalidad y cuando es posible, proporciona una larga y buena paliación, ofreciendo curaciones potencialmente en algunos casos.

La decisión de intervenir quirúrgicamente a un paciente, radica en evaluar adecuadamente la resecabilidad total del tumor.

En los pacientes ictericos, deberá considerarse el realizar un drenaje preoperatorio, ya sea por la vía percutánea transhepática o transduodenoscópica, colocando una prótesis endobiliar para aliviar la obstrucción, si la ictericia es severa.<sup>10</sup>

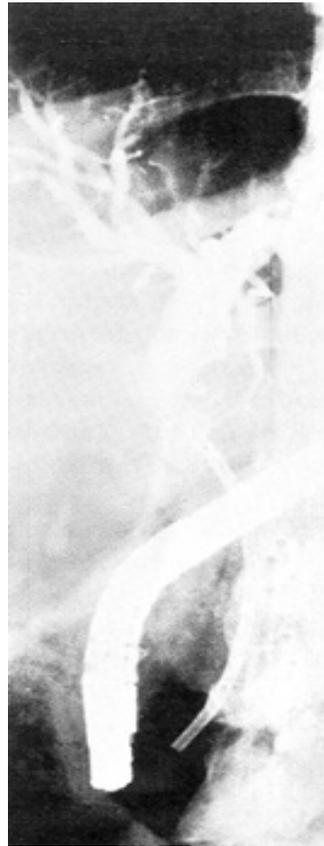
El trasplante de hígado para los tumores localmente avanzados, ofrece pobres resultados y la regla es la recurrencia tumoral rápidamente.<sup>21</sup>

### TRATAMIENTO PALIATIVO

En la mayoría de los pacientes con cáncer del conducto biliar extrahepático, el tumor no puede ser resecado y esto se puede determinar usualmente por estudios de imagen.

Desde el momento en que estos pacientes no pueden ser curados, se debe planear y realizar un procedimiento paliativo. La ictericia y el prurito pueden ser aliviados con una anastomosis del conducto biliar al intestino o colocar prótesis endobiliares por cirugía, endoscopia o técnicas percutáneas, mismas que proporcionan una buena calidad de vida (*Figura 7*).

La selección del método es individualizada, ya que no hay estudios controlados. Para los tumores que en



**Figura 7.** Prótesis endobiliar transduodenoscópica.

una cirugía se determina que son resecables, las anastomosis bilio-entéricas proporcionan una adecuada paliación.<sup>23</sup>

Los métodos no quirúrgicos pueden ser más recomendados en pacientes ancianos o que tienen enfermedad avanzada, ya que son menos invasores y agresivos.<sup>24</sup>

En los pacientes con un cáncer de conducto biliar extrahepático proximal, tratado con procedimientos paliativos, la mortalidad hospitalaria es de 7 a 14%, con una supervivencia de seis a 12 meses. Ocasionalmente algunos pacientes tratados con resección incom-

pleta, con alivio de la obstrucción biliar, pueden vivir varios años.<sup>24</sup>

### RADIOTERAPIA

Varios autores han sugerido que la radioterapia puede prolongar la supervivencia después de una resección curativa, o expandiéndose como un tratamiento paliativo. Sin embargo, el rol de la radioterapia en el manejo del cáncer de la vía biliar permanece controversial, por lo que es necesario estudios al azar para confirmar este beneficio. Estudios experimentales con radioterapia intraoperatoria y braquiterapia, son una alternativa para la presencia de enfermedad con poco volumen que es irresecable.<sup>25,26</sup>

### QUIMIOTERAPIA

Generalmente las drogas citotóxicas son inefectivas, pero empleando medicamentos como el 5-Fluorouracil, la doxorubicina y la mitomicina, han evidenciado que producen una remisión parcial transitoria, en un escaso número de pacientes. No hay evidencia que favorezca la poliquimioterapia, sobre un agente único. La combinación intraarterial de Fluorodeoxyuridina (floruxidina) (FUDR), con radioterapia han mostrado promisorios resultados, pero sólo en un limitado número de pacientes que han sido estudiados. Es necesario realizar más estudios sobre quimioterapia neoadyuvante, adyuvante, así como quimioterapia en combinación con radioterapia, para mejorar los resultados, sin embargo, una limitante para estos estudios al azar, es la rareza de este tipo de tumor.<sup>27</sup>

### QUIMIO-RADIOTERAPIA

En general es un régimen bien tolerado, sin embargo, faltan aún estudios bien controlados, para conocer su verdadera eficacia.<sup>28</sup>

### SEGUIMIENTO

El seguimiento después de una resección con intento curativo, es generalmente hecho cada tres meses, durante los dos primeros años, semestralmente por tres años y anualmente posteriormente. La evaluación clínica siempre con unas pruebas funcionales hepáticas, pueden ser de utilidad. La ultrasonografía o tomografía computada deben practicarse cada seis meses, los primeros dos años y posteriormente anualmente.

### PRONÓSTICO

La muerte es común que se presente por insuficiencia hepática e infección, usualmente derivada de una colangitis y septicemia. La infiltración masiva al hígado, por el tumor o por metástasis extrahepáticas, raramente causan fallecimiento. El pronóstico depende del sitio del tumor, mismo que afecta la posible resecabilidad. Los cánceres del conducto biliar distal, tienen mejor pronóstico que los de localización proximal. Los histológicamente diferenciados son de mejor pronóstico que los indiferenciados. Los cánceres polipoideos tienen mejor pronóstico.<sup>29</sup>

### REFERENCIAS

1. Parker SL, Tong T, Bolden S et al. Cancer Statistics, 1997. *Ca Cancer J Clin* 1997; 47: 5-27.
2. Morbilidad y Mortalidad. *Registro Histopatológico de Neoplasias en México*. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud 1996, pág. 22.
3. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 1-6.
4. Chijiwa K, Ichimiya H, Kuroki S et al. Late development of cholangiocarcinoma after the treatment of the hepatolithiasis: Immunohistochemical study of mucin carbohydrates and core protein in hepatolithiasis and cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 1993; 55: 82-85.
5. Voyles CR, Smadja C, Shands WC et al. Carcinoma in choledochal cysts: age-related incidence. *Arch Surg* 1983; 118: 986-990.
6. Abu-Elmagd KM, Selby R, Iwatsuki S et al. Cholangiocarcinoma and sclerosing cholangitis: clinical characteristics and effect on survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1125-1129.
7. Mir-Madj Lessi SH, Farmer RG, Sivak MV Jr. Bile duct carcinoma in patients with ulcerative colitis: relationship to sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 145.
8. Ito Y, Kojira M, Nakashima T et al. Pathomorphologic characteristics of 102 cases of thorotrast-related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and hepatic angiosarcoma. *Cancer* 1988; 62: 1153-1157.
9. Nakeeb A, Fox-Talbot K, Lipsett P et al. The effect of 2,2'-dihydroxydiso-n-prophyl nitrosamine of hepatic bile composition. *Hepatology* 1995; 22: 462 A.
10. Nakeeb A, Matanowski GM, Coleman J et al. Cholangiocarcinoma: an environmentally induced Cancer. *Hepatology* 1994; 20: 283 A.
11. Haswell-Elkins MR, Satarug S, Elkins DB. Opisthorchis viverrini infection in Northeast Thailand and relationship to cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 538-542.
12. Nakeeb A, Slebos RCJ, Hruban RH et al. p53 and K-ras gene mutations in cholangiocarcinoma. *Hepatology* 1995; 22: 33A.
13. Bhuiya MR, Nimura K, Kamiya J et al. Clinico-pathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 344-349.
14. Bismuth H. Postoperative strictures of the bile duct. In Blumgart LH. (Ed). *The biliary tract. Clinical Surgery International* Vol. 5 Churchill Livingstone. Edinburgh. 1982 pp 209-218.
15. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP et al. *Manual for Staging of Cancer*. American Joint Committee on Cancer TNM Committee of the International Union Against Cancer. J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1993; pp. 117-120.
16. Fan ZM, Yamashita, Harada M et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Spin-echo-and-contrast-enhanced dynamic MR Imaging. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 313-316.

17. Lynn RB, Wilson JAP, Cho KJ. Cholangiocarcinoma: Role of percutaneous transhepatic cholangiocarcinoma in determination of resectability. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 587-590.
18. Voyles CR, Bowley NJ, Allison D J et al. Carcinoma of the proximal extrahepatic biliary tree. Radiographic assessment and therapeutic alternatives. *Ann Surg* 1983; 197: 188-192.
19. Schinkert RT, Nagorney DM, Van Heerden JA et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical aspects, pathology and treatment. *HPB Surg* 1991; 5: 95-99.
20. Nakeeb A, Pitt HA. The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 332-336.
21. Golstein RM, Store M, Tillery GW, et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *Transplantation* 1992; 53: 3372-380.
22. Nordback IH, Pitt HA, Coleman JA et al. Unresectable hilar cholangiocarcinoma: percutaneous versus operative palliation. *Surgery* 1994; 115: 597-600.
23. Lai EC, Chu KM, Lo CY et al. Choice of palliation for malignant hilar obstruction. *Am J Surg* 1992; 163: 208-212.
24. Kubota Y, Nakatanis, Nakahashi Y et al. Bilateral internal biliary drainage of hilar cholangiocarcinoma with modified Gianturco 2 stents inserted via a single percutaneous tract. *J Vasc Intern Radiol* 1993; 4: 605-609.
25. Monson JR, Donohue JH, Gunderson LL et al. Intraoperative radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma: the Mayo Clinic experience. *Surg Oncol* 1992; 1: 283-287.
26. Fritz P, Brambs JH, Schraube P et al. Combined external beam radiotherapy and intraluminal high dose rate brachytherapy on bile carcinomas. *Int J Oncol Biol Physics* 1994; 29: 855-859.
27. Minsky BD, Kemeny N, Armstrong JG et al. Extrahepatic biliary system cancer: an update of a combined modality approach. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 433-437.
28. Koyama K, Tanaka J, Sato Y et al. Experience in twenty patients with carcinoma of hilar bile duct treated by resection, targetin chemotherapy and intercavitary irradiation. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 239-241.
29. Jenkins RI. Extrahepatic bile duct carcinoma. In Fischer DS. (Ed) *Follow-up of cancer. A handbook for physicians*, Fourth Edition Lippincott-Raven 1996 pp 40-41.