

# CUERPO EDITORIAL

## DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

## CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

## COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

## EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

## EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,  
Sabana Sur, San José-Costa Rica  
Teléfono: 8668002  
E-mail: [revistamedicasinergia@gmail.com](mailto:revistamedicasinergia@gmail.com)



## ENTIDAD EDITORA

### SOMEA

#### SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica  
Teléfono: 8668002  
[Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com](mailto:Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com)  
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





# Tumor de Klatskin en el adulto

## Klatskin tumor in adults



<sup>1</sup>**Dr. Andrey González Chavarría**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0491-4005>

<sup>2</sup>**Dra. Silvana Rivera Fumero**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-5532-6468>

<sup>3</sup>**Dra. Constanza Chacón González**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-7289-526X>

RECIBIDO

02/03/2020

CORREGIDO

02/04/2020

ACEPTADO

01/06/2020

### RESUMEN

El colangiocarcinoma hiliar, comúnmente conocido como tumor de Klatskin, es una neoplasia poco frecuente. Su etiopatogenia no es completamente conocida, pero se encuentra una fuerte asociación entre la inflamación crónica de la vía biliar, la colestasis y el desarrollo de colangiocarcinoma. Los principales factores de riesgo son la colangitis esclerosante primaria, las enfermedades fibroquísticas del hígado, infecciones hepáticas, hepatolitiasis, drogas y toxinas. Este tumor se caracteriza por presentar un cuadro clínico asintomático hasta estadios avanzados. Su diagnóstico se realiza por medio de laboratorios e imagenología. El tratamiento se basa principalmente en cirugía, ya que no hay beneficios terapéuticos demostrados con el uso de radiación y/o quimioterapia.

**PALABRAS CLAVE:** colangiocarcinoma; neoplasia de vía biliar; tumor de Klatskin; colestasis; colangitis.

### ABSTRACT

Hilar cholangiocarcinoma, commonly known as Klatskin tumor, is a rare malignancy. Its etiopathogenesis is poorly understood but there is a strong association between chronic inflammation, cholestasis and cholangiocarcinoma. Known risk factors include primary sclerosing colangitis, fibrocystic liver disease, liver infections, hepatolithiasis, drugs and toxins. This tumor is characterized by presenting an asymptomatic clinical picture until advanced stages. Diagnosis is made by laboratory

<sup>1</sup>Médico General graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod [MED16116](#). [andreygonzalezchavarría@gmail.com](mailto:andreygonzalezchavarría@gmail.com)

<sup>2</sup>Médica general graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod [MED16072](#). [srfumero7@gmail.com](mailto:srfumero7@gmail.com)

<sup>3</sup>Médica general graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod [MED16090](#). [constanzachacong@gmail.com](mailto:constanzachacong@gmail.com)



findings and diagnostic imaging. Treatment is based on surgery; there is no demonstrated evidence of a therapeutic benefit from radiation, chemotherapy, or a combination of both.

**KEYWORDS:** cholangiocarcinoma; bile duct neoplasms; Klatskin tumor; cholestasis; cholangitis.

## INTRODUCCIÓN

El colangiocarcinoma es una neoplasia que se origina en las células epiteliales de los conductos biliares. Este tumor es poco frecuente, representa el 3% de las neoplasias gastrointestinales y es la segunda causa primaria de malignidad hepática (1). El tipo más común de colangiocarcinoma es el colangiocarcinoma hiliar o tumor de Klatskin, representando un 50% de estos tumores (2). Esta neoplasia, fue descrita por primera vez en 1957 por Altemerir y caracterizado en 1965 por Gerald Klatskin (3). Su incidencia presenta variabilidad geográfica. Se ha estimado en 1.2 casos por 100,000 habitantes a nivel global; Tailandia es el sitio con mayor incidencia de esta enfermedad en 96 casos por 100,000 habitantes. La edad media de presentación es la séptima década de vida, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (3,4). A pesar de lo infrecuente que es esta patología, se debe de considerar dentro de los diagnósticos diferenciales en busca de reducir su mortalidad.

Es por esto que el objetivo de esta revisión se centra en exponer los datos más recientes sobre la fisiopatología, diagnóstico y abordaje terapéutico.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos de revistas indexadas

en línea como técnica para la recopilación de información relevante. Se utilizaron bases de datos como Scielo, UpToDate, The Cochrane, Hindawi, Library y Pubmed como buscadores para la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo de esta patología. Los criterios de inclusión fueron publicaciones recientes, entre el 2015 y 2019, en el idioma inglés. Se revisaron 26 artículos que contienen puntos esenciales sobre el colangiocarcinoma hiliar en vista del desarrollo del objetivo establecido.

## ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del colangiocarcinoma hiliar es incierta. Se propone que los factores de riesgo que causan inflamación crónica de la vía biliar, la colestasis y/o exposición a agentes tóxicos en la bilis promueven la ocurrencia de mutaciones en los colangiocitos secundario a un incremento en la actividad mitótica y daño al ADN (5).

- **Enfermedades hepáticas colestásicas:** la colangitis esclerosante primaria, de etiología desconocida, se caracteriza por destrucción progresiva de la vía biliar y se asocia en un 40% de los pacientes con colangiocarcinoma.

Hasta un tercio de los pacientes desarrollan colangiocarcinoma dentro de un año del diagnóstico (6). Las enfermedades congénitas hepáticas como las enfermedades fibroquísticas hepatobiliares, son un grupo de enfermedades que se caracterizan por lesiones quísticas hepáticas asociadas a fibrosis hepáticas y/o anomalías renales (Síndrome de Caroli, fibrosis hepática congénita o quistes del colédoco) que incrementan el riesgo de transformación maligna hasta en un 15% (7).

- **Litiasis biliar:** es una de las patologías digestivas más frecuentes. Estos litos se componen principalmente de colesterol, y se pueden encontrar en la vesícula biliar, en la vía biliar extrahepática e intra hepática (8). Esto se asocia hasta en un 30% con dicha malignidad (9).
- **Infecciones crónicas:** existe asociación con patologías infecciosas por parásitos de las vías biliares como *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini*, los cuales generalmente se transmiten a través del consumo de pescado de agua dulce (10). Los virus hepatotropos y la colangitis piogénica recurrente se encuentran en asociación con el desarrollo de esta neoplasia debido a la inflamación persistente (11).
- **Tóxicas:** los tóxicos y fármacos como el alcohol, tabaco, nitrosamidas, metildopa, asbestos e isoniazida, están considerados como

factores predisponente para el desarrollo de esta neoplasia (12).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos iniciales del tumor de Klatskin son inespecíficos, y cuando estos se presentan tienen asociación directa con la obstrucción de la vía biliar. La ictericia es el signo más frecuente, presentándose hasta en el 90% de los casos. No obstante, en algunas ocasiones esta puede no encontrarse, inclusive en estadios avanzados, ya que la neoplasia puede obstruir únicamente el conducto biliar derecho o izquierdo, comprometiendo exclusivamente la excreción biliar de un sólo lóbulo hepático. Otros síntomas son el prurito (65%), dolor abdominal (45%), pérdida de peso (45%) y fiebre (20%) (16,17). En el examen físico se presenta ictericia, excoriaciones secundarias al prurito y hepatomegalia asociada a la obstrucción de la vía biliar. Por otro lado, la vesícula no se logra palpar porque la obstrucción es hiliar, es decir, proximal a la formación del conducto colédoco. La colangitis es una forma de presentación infrecuente y de enfermedad avanzada por obstrucción crónica de la vía biliar (13). Por último, se pueden encontrar estigmas de hipertensión portal, siendo esto infrecuente (14).

## DIAGNÓSTICO

Los laboratorios demuestran un patrón colestásico con incremento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa e hiperbilirrubinemia de predominio directo. Los marcadores tumorales son inespecíficos.

Ante la sospecha de este cuadro se debe determinar o excluir el diagnóstico de colangiocarcinoma y su estadio (15). Aunque múltiples métodos diagnósticos endoscópicos y radiológicos se encuentran disponibles, su diagnóstico sigue siendo difícil debido a la falta de especificidad o sensibilidad de estos métodos. Por esta razón se debe considerar la combinación de diversos procedimientos (16).

- **Ultrasonido:** es el método inicial indicado en pacientes con ictericia y patrón colestásico. El hallazgo más común es la dilatación de la vía biliar intrahepática. El tumor es de característica isoecóica en un 65% de los casos. La sensibilidad y especificidad de observar compromiso de la vena porta es un 75-83% y 93-100% respectivamente (11,17).
- **Tomografía axial computarizada:** demuestra dilatación de la vía intrahepática con patrón normal de vía biliar extrahepática, páncreas y vesícula biliar. Presenta un rol principal en determinar el compromiso y su relación con el sistema vascular hepático, además de enfermedad metastásica (17). La tomografía de abdomen con medio de contraste es ideal para detectar lesiones intrahepáticas, determinar el grado de obstrucción de la vía biliar, y documentar topográficamente donde se encuentra la lesión. La sensibilidad y especificidad en la evaluación de la vena porta, arteria hepática y compromiso de ganglios linfáticos con esta modalidad es de un 84-93% y 61-88%, respectivamente (18,19).
- **Colangiopancreatografía por resonancia magnética:** es la herramienta de elección para determinar la extensión del colangiocarcinoma perihiliar. Los hallazgos que se encuentran son atrofia lobar y disminución del volumen hepático, con una sensibilidad del 94% y especificidad del 100%. Asimismo, identifican de una mejor manera el sitio anatómico de la obstrucción biliar de forma no invasiva. Este estudio siempre debe realizarse en conjunto con la TAC (20,21).
- **Colangiografía:** permite la valoración de la vía biliar y nos brinda información de la anatomía biliar intrahepática para eventuales procedimientos, como la colocación de stents biliares. Sin embargo, se asocia con colangitis (20).
- **Ultrasonido endoscópico:** ayuda a la visualización de masas hiliares a través del estómago y duodeno. La ventaja de ese procedimiento es que no presenta interferencia con el gas intestinal (en comparación con él ultrasonido abdominal)(22). Puede determinar ganglios linfáticos posiblemente comprometidos y en caso de que se realice ultrasonido intraductal se puede examinar la vía biliar y el tejido peribiliar, aumentando la precisión de esta técnica (23).
- **Biopsia:** no se recomienda la biopsia laparoscópica o percutánea, debido a que tiene baja sensibilidad y se

aumenta el riesgo de diseminación tumoral (22,23).

- **Exploración laparoscópica:** se utiliza para la valoración de metástasis peritoneales y ocultas. Este método puede revelar hasta el 45% de las metástasis (23).

## ESTADIAJE

El Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC, por su siglas en inglés) utiliza la clasificación TNM para determinar el estadio del colangiocarcinoma hiliar. "T" para estadio tumoral primario, "N" para enfermedad ganglionar y "M" para metástasis. La clasificación es la siguiente:

- T1: tumor confinado al conducto biliar.
- T2: tumor que se extiende más allá del conducto biliar, dividiéndose en
  - T2a: donde hay participación de tejido periductal
  - T2b: donde se presenta compromiso de tejido hepático adyacente
- T3: tumor que involucra vena porta unilateral o ramas de la arteria hepática
- T4: tumor que involucra una rama portal lobar y una arteria hepática lobar, la arteria vena porta principal o la arteria hepática común.
- N0: Sin afectación de ganglios linfáticos
- N1: Afectación de ganglios linfáticos regionales (periductales o periportales)
- N2: Afectación de ganglios retroperitoneales
- M0: Sin metástasis a distancia
- M1: Metástasis a distancia (23).

## CLASIFICACIÓN

Los tumores de Klatskin se han clasificado a partir de la extensión de la afectación topográfica de los conductos biliares, según la clasificación de Bismuth-Corlette. Esta divide al colangiocarcinoma hiliar en cuatro tipos (15):

- **Tipo I:** afecta al conducto hepático común inmediatamente por debajo del nivel de la bifurcación;
- **Tipo II:** alcanza la confluencia, pero no afecta ninguno de los conductos hepáticos;
- **Tipo III:** afecta los conductos hepáticos y este se subdivide en IIIa si afecta el conducto hepático derecho o IIIb si afecta el conducto hepático izquierdo;
- **Tipo IV:** afecta al conducto hepático común y a ambos conductos hepáticos, o aquellos que son multifocales en la vía biliar.

La valoración con tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética (RM) es útil para su clasificación. La laparoscopia tiene valor únicamente cuando las imágenes no son concluyentes (20,21).

## TRATAMIENTO

En la actualidad el único tratamiento curativo del colangiocarcinoma hiliar es la resección quirúrgica con márgenes negativos. No hay estudios que demuestren el beneficio de radiación, quimioterapia o la combinación de estas. Aunque la resección quirúrgica es el tratamiento de elección en estos tumores, solo el 26.8% de los pacientes

son candidatos para este procedimiento (21).

- **Determinación de resecabilidad:** pacientes con metástasis intrahepática o distantes no son candidatos de resección y se deben de referir a control paliativo. En los casos de lesión localizada, el TAC y la RM son lo indicados para determinar la resecabilidad del tumor. Según la T del AJCC los tumores clasificados en T1 son resecables en un 59%, T2 en 31% y T3 en 0% (22).
- **Rol de la quimioterapia neoadyuvante:** la terapia neoadyuvante se podría utilizar de forma selectiva en pacientes con enfermedad localmente avanzada, en un intento de reducir la misma y convertirla en una lesión resecable. Sin embargo, se necesitan más estudios para estandarizar cuáles pacientes se beneficiarían de esta terapia (23,24).
- **Tratamiento quirúrgico:** el tratamiento quirúrgico inicia con una laparoscopia diagnóstica, seguida de una hepatectomía parcial con resección en bloque del conducto extrahepático, linfadenectomía portal y anastomosis en Y de Roux. Es importante señalar que el conducto hepático derecho es corto y presenta variabilidad anatómica significativa, lo que aumenta la complejidad de resecciones de lado izquierdo (24). Por otro lado, el conducto hepático izquierdo tiene varios centímetros de longitud con menor variabilidad anatómica, y por consiguiente las hepatectomías derechas resultan

más sencillas. Además, el drenaje biliar del lóbulo caudado típicamente se dirige hacia el árbol biliar izquierdo o en la confluencia biliar y se encuentra muy cerca de la arteria hepática derecha. Es por esto que el lóbulo caudado debe resecarse en bloque con todos los tumores ubicados contralateralmente. Conociendo estas características anatómicas, se reduce el riesgo de recurrencia local (23,25).

- **Consideraciones postoperatorias y terapia adyuvante:** está bien establecido que el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria está relacionado con la cantidad de parénquima remanente funcional. Una hepatectomía izquierda con resección caudal en bloque es generalmente el procedimiento más seguro, ya que el volumen hepático de lóbulo izquierdo es menor que el del lóbulo derecho. Para los pacientes que requiere hepatectomía derecha, el drenaje biliar con stent plástico o metálico preoperatorio puede reducir el riesgo de insuficiencia hepática. Por otra parte, hasta la fecha no se ha encontrado datos en estudios aleatorios para respaldar el uso de la terapia adyuvante para el colangiocarcinoma hiliar, incluso en pacientes de alto riesgo (24,25).
- **Tratamiento paliativo:** cuando un paciente no es candidato a cirugía, se puede considerar la quimioterapia con una combinación de gemcitabina y cisplatino. Sin embargo, por la falta de estudios no se ha establecido como una práctica estándar para la

atención de esta neoplasia. Si el objetivo del tratamiento es terapia paliativa y la esperanza de vida es superior a 4-6 meses, los stents metálicos (en comparación con los plásticos) proporcionan una buena opción para evitar complicaciones obstructivas y someten a los pacientes a una menor frecuencia de procedimientos adicionales (25,26)

## CONCLUSIÓN

El colangiocarcinoma hiliar o tumor de Klatskin es un tumor agresivo y de mal pronóstico. La mayoría se diagnostican cuando ya han avanzado a un grado desfavorable, exhibiendo una alta mortalidad. Su etiopatogenia aún no se conoce, pero la inflamación crónica, la estasis de la vía biliar y algunas toxinas

se ven relacionadas con el desarrollo de esta neoplasia.

El diagnóstico se realiza con una combinación de diversas técnicas de imagen, siendo la Tomografía axial computarizada en conjunto con la Colangiopancreatografía por resonancia magnética el *gold standard*. Actualmente, la cirugía con márgenes negativos corresponde a la única medida de supervivencia a largo plazo, consiguiéndose solamente en 27% de todos los casos.

Aunque se han presentado avances en el manejo de esta enfermedad, sigue siendo de gran complejidad, por lo que se recomienda un enfoque multidisciplinario entre atención primaria, cirugía general, radiología, oncología y medicina paliativa. De esta forma, se mejorarán los índices de curación y la calidad de vida de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Sharma P. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. *Annals of Gastroenterology*. 2018;. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0233>
2. Melenhorst MCAM, Scheffer HJ, Vroomen LGPH, Kazemier G, van den Tol MP, Meijerink MR. Percutaneous Irreversible Electroporation of Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor): A Case Report. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2015 05 21;39(1):117-121. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1126-z>
3. Zhang X, Liu H. Klatskin Tumor: A Population-Based Study of Incidence and Survival. *Medical Science Monitor*. 2019 06 17;25:4503-4512. <https://doi.org/10.12659/msm.914987>
4. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Geier A, Calvisi DF, Mertens JC, Trauner M, Benedetti A, Maroni L, Vaquero J, Macias RIR, Raggi C, Perugorria MJ, Gaudio E, Boberg KM, Marin JJG, Alvaro D. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016 04 20;13(5):261-280. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.51>
5. Andersen JB. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2014 09 01;22(2):101-113. <https://doi.org/10.1002/jhbp.155>
6. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison EM. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 05;110(5):646-659. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.112>



7. Hadzic N, Strazzabosco M. Fibropolycystic Liver Diseases and Congenital Biliary Abnormalities. In: Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G, Pinzani M, editors. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Chichester, UK: Wiley 2018. p. 308-327. <https://doi.org/10.1002/9781119237662.ch16>
8. Xiong J, Wang Y, Huang H, Bian J, Wang A, Long J, Zheng Y, Sang X, Xu Y, Lu X, Zhao H. Systematic review and meta-analysis: cholecystectomy and the risk of cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017 07 26;8(35):59648-59657. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19570>
9. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison EM. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 05;110(5):646-659. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.112>
10. Sithithaworn P, Yongvanit P, Duenngai K, Kiatsopit N, Pairojkul C. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2014 01 10;21(5):301-308. <https://doi.org/10.1002/jhbp.62>
11. Zhang H, Zhu B, Zhang H, Liang J, Zeng W. HBV Infection Status and the Risk of Cholangiocarcinoma in Asia: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2016;2016:1-14. <https://doi.org/10.1155/2016/3417976>
12. Suk WA, Bhudhisawadi V, Ruchirawat M, The Curious Case of Cholangiocarcinoma: Opportunities for Environmental Health Scientists to Learn about a Complex Disease. *J Environ Public Health*. 2018;2018:1-7. <https://doi.org/10.1155/2018/2606973>
13. Addeo P, Jedidi I, Locicero A, Faitot F, Oncioiu C, Onea A, Bachellier P. Prognostic Impact of Tumor Multinodularity in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2018 Nov 26;23(9):1801-1809. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-4052-y>
14. Bird N, Elmasry M, Jones R, Elniel M, Kelly M, Palmer D, Fenwick S, Poston G, Malik H. Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma. *British Journal of Surgery*. 2016 Nov 08;104(4):418-425. <https://doi.org/10.1002/bjs.10399>
15. Horvat N, Nikolovski I, Long N, et al. Imaging features of hepatocellular carcinoma compared to intrahepatic cholangiocarcinoma and combined tumor on MRI using liver imaging and data system (LI-RADS) version 2014. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43:169-178. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1261-x>
16. Valle J, Borbath I, Khan S, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016 09;27:v28-v37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw324>
17. Hai-Jie Hu, Rong-Xing Zhou, Anuj Shestha, Yong-Qiong Tan. Relationship of tumor size with pathological and prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2017 Dec 1; 8(62): 105011-105019. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22054>
18. Groot Koerkamp B, Wiggers J, Gonen M, Doussot A, Allen P, Besselink M, Blumgart L, Busch O, D'Angelica M, DeMatteo R, Gouma D, Kingham T, van Gulik T, Jarnagin W. Survival after resection of perihilar cholangiocarcinoma—development and external validation of a prognostic nomogram. *Annals of Oncology*. 2016 04;27(4):753. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw063>
19. Rassam F, Roos E, van Lienden KP, van Hooft JE, Klumpen HJ, van Tienhoven G, Bennink RJ, Engelbrecht MR, Schoorlemmer A, Beuers UHW, Verheij J, Besselink MG, Busch OR, van Gulik TM. Modern work-up and extended resection in perihilar cholangiocarcinoma: the AMC

- experience. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2018 01 19;403(3):289-307. <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1649-2>
20. Hara K, Yamao K, Mizuno N, et al. Endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: Who, when, which, and how? *World J Gastroenterol* 2016;22:1297-303. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1297. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1297>
  21. Kubota K, Hasegawa S, Iwasaki A, Sato T, Fujita Y, Hosono K, Nakajima A, Mori R, Matsuyama R, Endo I. Stent placement above the sphincter of Oddi permits implementation of neoadjuvant chemotherapy in patients with initially unresectable Klatskin tumor. *Endoscopy International Open*. 2016 03 30;04(04):E427-E433. <https://doi.org/10.1055/s-0042-102246>
  22. Ivan Capobianco, Jens Rolinger, Silvio Nadalin. Resection for Klatskin tumors: technical complexities and results. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:69. <https://doi.org/10.21037/tgh.2018.09.01>
  23. Michael E. Lidsky, William R. Jarnagin. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Ann Gastroenterol Surg* 2018 Jul; 2(4): 304-312. <https://doi.org/10.1002/ags3.12181>
  24. Grendar J, Grendarova P, Sinha R, Dixon E. Neoadjuvant therapy for downstaging of locally advanced hilar cholangiocarcinoma: a systematic review. *HPB*. 2014;16:297–303 <https://doi.org/10.1111/hpb.12150>
  25. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP, Doussot A, van Klaveren D, Allen PJ, Besselink MG, Busch OR, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Gouma DJ, Kingham TP, van Gulik TM, Jarnagin WR. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016 08;223(2):321-331.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.035>
  26. Hoehn RS, Wima K, Ertel AE, Meier A, Ahmad SA, Shah SA, Abbott DE. Adjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy is Associated with Improved Survival for Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2015 05 15;22(S3):1133-1139. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4599-8>