

47

Tumores de la vesícula y vías biliares

Maria Pellisé, Antoni Castells
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona

Tumores benignos de la vesícula biliar

Los tumores benignos más habituales de la vesícula biliar son los pólipos, que suelen corresponder a adenomas. Suelen diagnosticarse de forma incidental en una ecografía o en la pieza de resección de la colecistectomía. Al no ser posible asegurar su benignidad por métodos no invasivos, se aconseja el tratamiento quirúrgico cuando son mayores de 1 cm.

La colesterosis o pseudotumor consiste en una infiltración de la lámina propia por macrófagos repletos de colesterol, lo que confiere una imagen característica de “vesícula en fresa”. En ocasiones pueden llegar a formarse pseudopólipos (figura 3).

La adenomiomatosis vesicular está caracterizada por una proliferación de la mucosa y una hipertrofia de la capa muscular subyacente. No se conoce su etiología pero se aduce que puede ser secundaria a una dismotilidad de la vesícula por obstrucción o malfuncionamiento del conducto cístico.

Tumores malignos de la vesícula biliar

Epidemiología y clínica

El cáncer de la vesícula biliar es el quinto cáncer más común del tracto digestivo y el más frecuente de los tumores del árbol biliar¹. Suele aparecer en edades avanzadas y es de tres a cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres. Este tumor se ha asociado a diversos factores como la existencia de litiasis vesicular (80-90% de los pacientes con cáncer presentan colelitiasis), la vesícula en porcelana y el hecho de que los conductos pancreático y biliar presenten una desembocadura común (figura 1). En el 80% de los casos se trata de un adenocarcinoma, siendo más raros el carcinoma escamoso, cistoadenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas y adenoacantomas.

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- 1. Reconocer los signos clínicos que permiten sospechar la presencia de un tumor en las vías biliares.
- 2. Establecer la estrategia más idónea para confirmar el diagnóstico.
- 3. Proporcionar los conocimientos básicos acerca de las pautas actuales de tratamiento.

REFERENCIAS CLAVE

1. Rustgi AK, Crawford JM, eds. Gastrointestinal cancers. 2nd ed. Filadelfia, Saunders, 2003.
2. Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GN. Gastrointestinal and liver tumors. Berlín, Springer, 2004.
3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.201; 211;219;227,

La presentación clínica de los tumores de la vesícula biliar puede desarrollarse en cuatro posibles escenarios: 1) sospecha clínica por síntomas; 2) hallazgo incidental con una técnica de imagen abdominal realizada por otro motivo; 3) hallazgo incidental durante una cirugía de colecistectomía por presunta patología benigna; 4) hallazgo incidental en la pieza quirúrgica después de la colecistectomía simple. La presentación clínica más habitual es indistinguible de la que aparece en la patología benigna de la vesícula incluyendo el cólico biliar y la colecistitis aguda. De hecho, sólo un 50% de los tumores de vesícula son diagnosticados antes de la



Figura 1. La colelitiasis constituye un factor de riesgo para la aparición del adenocarcinoma de la vesícula biliar.

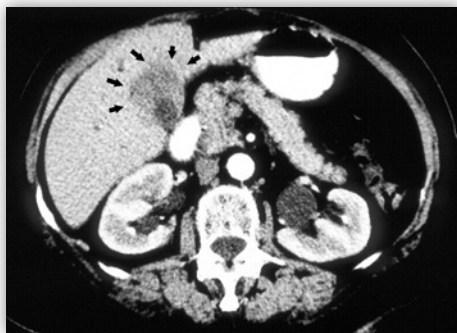


Figura 2. TC abdominal en el que se observa una neoformación de la vesícula biliar (VB) que infiltra el hígado adyacente (flechas).

cirugía². El crecimiento del tumor puede producir ictericia por obstrucción del conducto hepático común. Desafortunadamente, la analítica suele ser normal en las fases iniciales. Los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 suelen estar elevados pero no son útiles para el diagnóstico ya que carecen de sensibilidad y especificidad.

Diagnóstico

Los hallazgos de las exploraciones radiológicas difícilmente permiten diferenciar las patologías benigna y maligna de la vesícula biliar, salvo en estadios avanzados. Por este motivo, el diagnóstico acostumbra a establecerse en el momento de estudiar la pieza de resección quirúrgica. Sin embargo, se ha visto que al revisar de forma retrospectiva la ecografía, que es el método de elección para el estudio de las litiasis vesiculares, a menudo se puede identificar algún signo altamente sugestivo de neoplasia como son: engrosamiento de la pared o calcificación, masa que protuye a la luz, pérdida de interfase entre la vesícula y el hígado o infiltración hepática. La ultrasonografía endoscópica (USE) presenta una alta sensibilidad para la detección de estos tumores y además permite realizar el estudio de extensión locoregional y puede ser capaz de predecir la histología y obtener material citológico. La resonancia magnética (RM) y la colangiografía por resonancia magnética (CRM) permiten diferenciar los tumores benignos y malignos siendo la RM especialmente útil para establecer el grado de invasión a nivel del ligamento hepatoduodenal, del marco portal y para el estudio ganglionar. La tomografía computarizada (TC) permite llegar al diagnóstico y es especialmente necesaria para la

estadificación de las lesiones avanzadas³ (figura 2). La colangiografía endoscópica retrógrada (CPRE) y percutánea (CTPH) quedan reservadas para los casos en los que es necesario colocar una prótesis biliar.

La clasificación de los tumores malignos de la vesícula biliar se puede hacer siguiendo la clasificación de Nevin descrita en 1976 o la clasificación TNM, que es la más empleada. Está última ha sido modificada recientemente de forma que la nueva clasificación del 2010 incluye los siguientes cambios: 1) se han incluido los tumores del conducto cístico; 2) se diferencian las adenopatías regionales hiliares (N1) y a distancia (N2); 3) se han reagrupado los estadios de forma que la resecabilidad y el pronóstico quedan mejor correlacionados y, 4) los tumores T4 (localmente irreseccables) pasan del estadio III al IVA.

Tratamiento

El tratamiento del carcinoma de la vesícula biliar depende de la forma de presentación y del estudio de extensión. Tres situaciones distintas deben ser tenidas en cuenta: hallazgo incidental en pieza de resección de una colecistectomía, tumor resecable, o tumor irreseccable avanzado. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo por lo que debe ser la primera opción a considerar^{4,5}. Cuando se sospecha su existencia en un paciente que va a ser sometido a una colecistectomía por patología litiasica, debe evitarse el abordaje laparoscópico ya que se han descrito implantes en los orificios de los trócares y diseminación peritoneal.

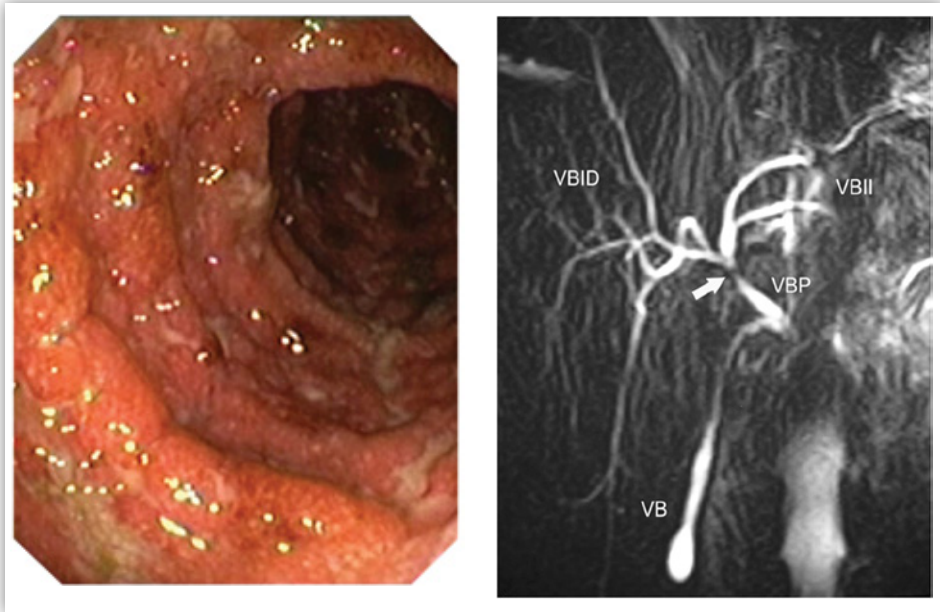


Figura 3. La colangitis esclerosante primaria, frecuentemente asociada con la colitis ulcerosa, constituye un factor de riesgo para el desarrollo del colangiocarcinoma. En la figura se observa la imagen endoscópica de un brote grave de colitis ulcerosa y una colangiioresonancia magnética de una paciente de 37 años con una colangitis esclerosante primaria. En ésta existe una estenosis corta localizada a nivel del conducto hepático común (flecha) con discreta dilatación del árbol biliar intrahepático izquierdo (VBII). El árbol biliar intrahepático derecho (VBID), así como la vía biliar principal (VBP) y la vesícula biliar (VB), son normales.

La extensión de la resección es controvertida. En tumores en estadio I (T1N0M0), la colecistectomía simple es suficiente, siempre que los márgenes se encuentren libres de enfermedad. En cambio, en los tumores T2 y T3 debe acompañarse de una resección no anatómica del lecho hepático (segmentos IV y V) y de linfadenectomía radical de los territorios periportales, coledocales, hiliares y pancreáticos altos, dado que la probabilidad de afectación ganglionar es del 33% y 69%, respectivamente. En tumores T4, la supervivencia es tan baja que se cuestiona la conveniencia de la cirugía. Sin embargo, la mayoría de los grupos aconsejan esta opción teniendo en cuenta un discreto incremento en la supervivencia (de 28% hasta 31-65%) a expensas de una mortalidad peroperatoria aceptable (4%).

Cuando no es posible realizar un tratamiento radical y el paciente presenta ictericia obstructiva, debe plantearse el drenaje de la vía biliar ya sea por vía endoscópica, percutánea o quirúrgica⁶.

El carcinoma de vesícula biliar es resistente a la mayoría de los agentes quimioterápicos. El más

empleado es el 5-fluoracilo con tasas de respuesta del 5-30%. Los beneficios de la radioterapia son modestos ya que no se pueden emplear dosis altas debido a la cercanía de estructuras radiosensibles (hígado, riñón y médula). La braquiterapia y radioterapia externa intraoperatoria podrían ser alternativas válidas pero existen pocos datos hasta la fecha.

Pronóstico

Globalmente, la supervivencia de los pacientes con neoplasias de vesícula biliar es menor del 5% a los 5 años, con una supervivencia media inferior a 6 meses, ya que la mayoría de ellos se diagnostican en estadios avanzados.

Tumores de vía biliar extrahepática

Los tumores benignos de la vía biliar son extremadamente infrecuentes e incluyen adenomas, leiomiomas, lipomas, carcinoides, angioleiomiomas y fibromas. Son indistinguibles de los tumores malignos por lo que deben ser resecados. El presente

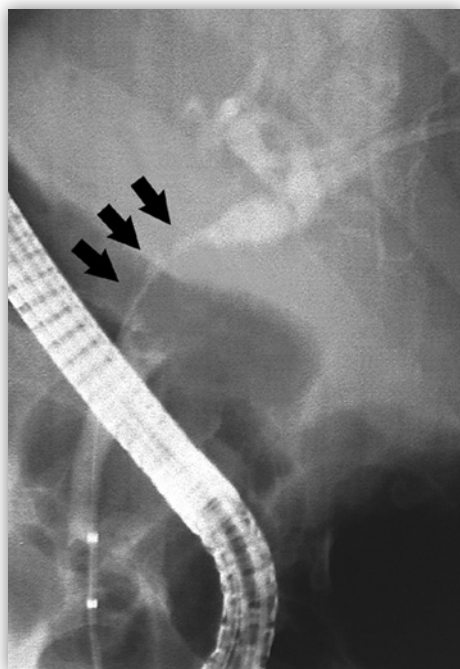


Figura 4. Imagen radiológica obtenida mediante CPRE de un colangiocarcinoma perihiliar o tumor de Klatskin, en la que se observa una estenosis asimétrica a nivel del conducto hepático común (flechas) y dilatación de la vía biliar intrahepática.

capítulo se centrará en los tumores malignos, más concretamente en el colangiocarcinoma.

Epidemiología y clínica

Se trata de un tumor infrecuente que se origina en el epitelio biliar. En Estados Unidos su incidencia es de 1 caso por 100.000 habitantes¹. Según su localización se clasifican en tres tipos: intrahepáticos, perihiliares o distales. Los colangiocarcinomas intrahepáticos son los más infrecuentes y se comportan como tumores primarios hepáticos por lo que no se tratarán en este capítulo. Los tumores perihiliares o de Klatskin son los más frecuentes y constituyen el 60-80% de los colangiocarcinomas.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de este tipo de tumor son: colangitis esclerosante primaria⁷, colitis ulcerosa, quistes coledocales, infección biliar por *Clonorchis Sinensis* y presencia de coledocolitiasis (figura 4). Hasta en un 30% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria puede detectarse este tumor en la autopsia.

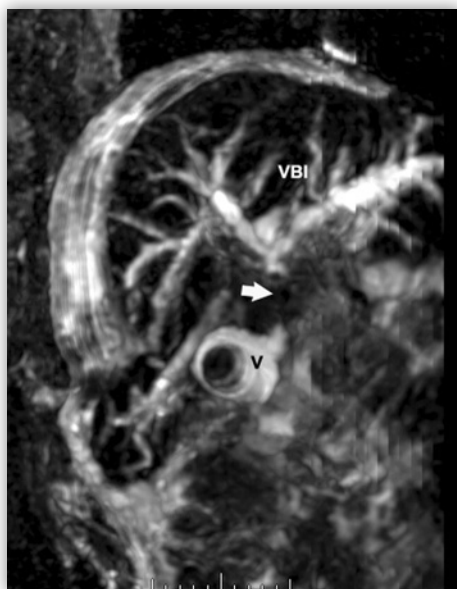


Figura 5. La colangiorrresonancia magnética es, en la actualidad, la técnica no invasiva de elección para el estudio de la vía biliar.

La presentación clínica depende básicamente de la localización del tumor aunque más de un 90% de los casos presentan ictericia obstructiva. Otros síntomas frecuentes son la colangitis (habitualmente por manipulación previa de la vía biliar), pérdida de peso, dolor abdominal inespecífico, prurito y alteraciones en el perfil hepático.

En el momento del diagnóstico, suelen apreciarse alteraciones del perfil hepático, con elevación de la bilirrubina, fosfatasa alcalina y gamma-glutamiltanspeptidasa. Las transaminasas pueden encontrarse discretamente aumentadas. Los marcadores tumorales CEA y CA 19-9 suelen encontrarse elevados, aunque ninguno de ellos posee suficiente sensibilidad ni especificidad para ser utilizados en el diagnóstico precoz. La primera técnica de imagen suele ser la ecografía abdominal. Los hallazgos dependen de la localización del tumor. Los de localización distal son más difíciles de distinguir y pueden confundirse con neoplasias primarias pancreáticas o periampulares. Los colangiocarcinomas hiliares no suelen cursar en forma de masa, sino que típicamente provocan dilatación de la vía biliar intrahepática y colapso de la extrahepática. La TC puede ayudar a identificar el tumor y permite la estadificación del mismo. La CRM es, en la actualidad, la téc-

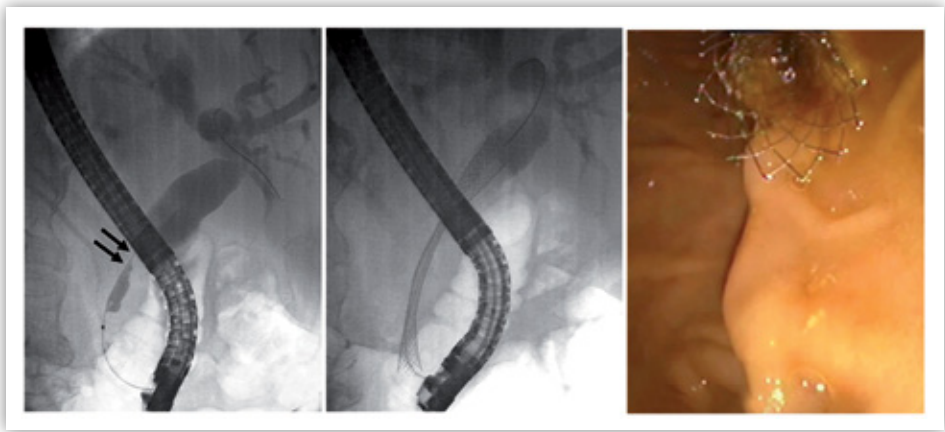


Figura 6. Prótesis biliar expandible para el tratamiento paliativo de la ictericia obstructiva por colangiocarcinoma. En la colangiografía se observa una estenosis neoplásica localizada en el colédoco medio (flechas) con una importante dilatación del conducto hepático común y la vía biliar intrahepática. Tras la realización de una esfinterotomía biliar, así como citología de la estenosis, se colocó una prótesis expandible como se aprecia en la imagen radiológica y endoscópica.

nica no invasiva de elección para el estudio de la vía biliar, ya que proporciona información simultánea tanto de la anatomía biliar como de la extensión locorregional^{8,9} (figura 5). La USE puede ser de gran utilidad, en especial en los tumores del tercio distal ya que no solo permite establecer un diagnóstico de sospecha sino que permite realizar el estudio de extensión locorregional y la obtención de material citológico mediante punción con aguja fina¹⁰. La colangiografía retrógrada endoscópica y la percutánea, que años atrás eran las técnicas de elección para el diagnóstico de estos tumores, quedan actualmente reservadas para el tratamiento paliativo

de la ictericia obstructiva mediante la colocación de prótesis biliares (figura 7). Actualmente se están desarrollando distintos sistemas de colangioscopia peroral que permiten observar directamente la vía biliar y mejorar el rendimiento diagnóstico así como plantear la posibilidad de tratamientos locales¹¹. También existe una minisonda con un microscopio confocal miniaturizado que permite obtener imágenes microscópicas (1.000 aumentos) de la mucosa biliar *in vivo*. Estos sistemas podrían ser de especial utilidad para el estudio de las estenosis indeterminadas dónde la confirmación histológica es primordial para la toma de decisiones.

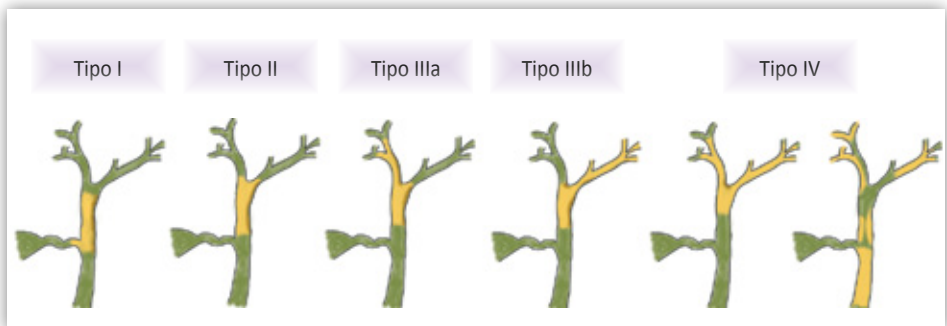


Figura 7. Los tumores perihiliares se han subdividido clásicamente en 4 tipos en función de su extensión siguiendo la clasificación de Bismuth-Corlette. Las zonas en amarillo indican la extensión del tumor (modificado de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, *et al.* *N Engl J Med* 1999;341:1368).

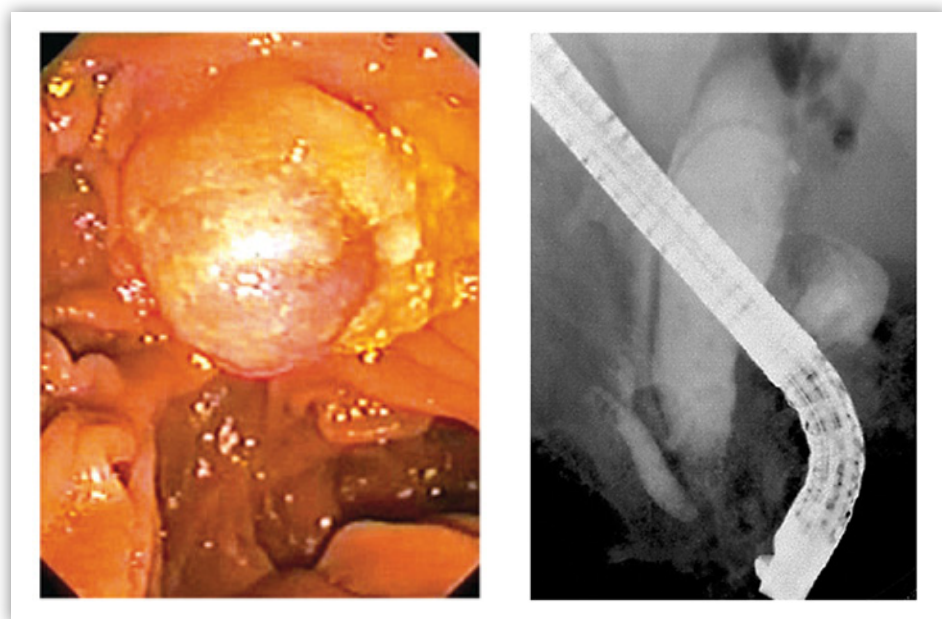


Figura 8. Imagen endoscópica y radiológica (CPRE) de un ampuloma. En la imagen de la derecha se observa la dilatación uniforme de la vía biliar extrahepática y del Wirsung.

La clasificación de los colangiocarcinomas es controvertida y compleja. Los tumores perihiliares, se han subdividido clásicamente en 4 tipos en función de su extensión y tipo de resección quirúrgica siguiendo la clasificación de Bismuth-Corlette (figura 8). El grupo de trabajo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ha propuesto una clasificación que se correlaciona mejor con el pronóstico, pero que es muy compleja y no tiene en cuenta los conceptos actuales de resecabilidad. Recientemente, un grupo internacional de trabajo ha diseñado un nuevo sistema que todavía ha de ser validado¹². En el 2010, el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) revisó el sistema TNM para el colangiocarcinoma procurando que éste se ajustase más a los criterios de resecabilidad y pronóstico. Para ello, ha separado en dos clasificaciones diferentes los colangiocarcinomas perihiliares y los de la vía biliar distal.

Tratamiento

La resecabilidad viene determinada por la ausencia de metástasis incluyendo ganglios retropancreáticos y paracelíacos, ausencia de invasión de los grandes vasos y posibilidad de realizar una resección quirúrgica con márgenes libres. Algunos gru-

pos aconsejan realizar una laparotomía exploradora previa a la indicación de la cirugía con el fin de descartar diseminación intraabdominal. La colocación de una prótesis biliar previo a la cirugía es controvertido. Mientras algunos grupos consideran que mejora la ictericia, permite obtener biopsias y facilita el acceso a la vía biliar después de la cirugía, otros postulan que favorece la aparición de complicaciones (colangitis).

El tipo de resección depende de la localización del tumor⁸. En los colangiocarcinomas distales se efectúa una duodenopancreatectomía cefálica. Ésta debería realizarse en un centro de referencia para minimizar la morbilidad peroperatoria (30%). En las lesiones hiliares, la resección debe individualizarse en función de la extensión del tumor. Habitualmente debe efectuarse una resección hepática que incluya los segmentos IV y V, ampliándola en función de la extensión del tumor con el fin de obtener un margen de resección libre de enfermedad. Éste es, en definitiva, el principal factor pronóstico. El trasplante hepático no es una opción terapéutica debido a la elevada tasa de recidivas.

En caso de irreseccabilidad, es aconsejable drenar la vía biliar por vía endoscópica o percutánea. La vía endoscópica es seguramente más fácil y segura,

sin embargo en el caso de los tumores proximales a menudo es más eficaz el abordaje percutáneo. La complicación a corto plazo más frecuente es la colangitis que se puede evitar administrando antibióticos profilácticos. A largo plazo la complicación más frecuente es la obstrucción de la prótesis ya sea por progresión tumoral o por detritus biliares o alimenticios⁶.

Un único estudio prospectivo demuestra que la radioterapia no mejora la supervivencia de estos pacientes. Asimismo, la quimioterapia no es una opción empleada habitualmente ya que no existen datos que demuestren inequívocamente su eficacia. Por último, se ha sugerido que este tumor sería sensible a la radioquimioterapia, aunque hasta la fecha no existe ningún estudio prospectivo que lo confirme.

Pronóstico y prevención

El pronóstico de los tumores biliares es malo. Los tumores hiliares suelen diagnosticarse en fases avanzadas cuando ya existe infiltración hepática, vascular o metástasis, lo que contraindica la cirugía. La supervivencia media es de 12-24 meses. Los tumores distales tienen un mejor pronóstico con una supervivencia de 15-25% a los 5 años.

No se ha demostrado la efectividad del cribado de este tumor. Sin embargo, en los pacientes con colangitis esclerosante se aconseja realizar una vigilancia mediante técnicas de imagen (colangiografía y determinación de los niveles séricos de CA 19-9, aunque ninguna de estas dos técnicas es suficientemente específica).

Tumores de la papila de Vater

La papila de Vater es un área anatómica compleja que representa la unión entre el duodeno y el sistema ductal pancreático y biliar. Aunque su área es menor a 1 cm, esta zona tiene la mayor incidencia de tumoraciones del intestino delgado. Los tumores pueden ser benignos (adenomas, lipomas, tumores estromales o neuroendocrinos) o malignos. El presente capítulo se centrará en los más frecuentes que son los adenomas y adenocarcinomas.

Epidemiología y clínica

El adenocarcinoma es el tumor más frecuente en la papila de Vater. Su incidencia es de 2,9 casos por millón de habitantes. Se origina en las células de la capa mucosa y sigue una progresión adeno-

ma-carcinoma idéntica a la del cáncer colorrectal. Tan sólo un 5% de los ampulomas son adenomas puros. El resto son carcinomas o presentan focos de degeneración. Las enfermedades de riesgo para la aparición de estos tumores son la poliposis adenomatosa familiar (60% de ellos presentan un ampuloma) y el síndrome de Peutz-Jeghers.

La clínica de presentación habitual es la ictericia (80%), la pérdida de peso (75%) y el dolor abdominal (50%)⁸. Un tercio de los pacientes presentan pérdidas ocultas de sangre en heces. De forma ocasional, el tumor se presenta en forma de pancreatitis aguda debida a obstrucción del conducto de Wirsung o a disfunción del esfínter de Oddi.

Diagnóstico y estadificación

Inicialmente, las pruebas de laboratorio suelen mostrar un incremento de la concentración sérica de fosfatasa alcalina seguida de hiperbilirrubinemia, a medida que el tumor obstruye la vía biliar. No existen marcadores tumorales específicos para los tumores ampulares. El diagnóstico precoz de este tumor requiere un elevado grado de sospecha clínica. La primera prueba diagnóstica ante un paciente con ictericia obstructiva suele ser la ecografía abdominal, que, en este caso, pondrá de manifiesto una dilatación uniforme de todo el árbol biliar. La CPRE permite obtener biopsias o efectuar un cepillado (figura 9). En ocasiones, sin embargo, se detectan focos aislados de displasia de distinto grado, lo que puede conducir a un diagnóstico falso-negativo. En los tumores que se originan en la zona intraampular es necesario realizar una esfinterotomía para poder acceder al tumor. La TC helicoidal con doble contraste es la técnica más informativa y más coste-efectiva para el diagnóstico de estos tumores. Esta técnica es capaz de detectar masas superiores a 1 cm, estudiar su relación con los órganos de vecindad y descartar metástasis hepáticas. La CRM aunque es una técnica precisa para el estudio de la vía biliar y permite también realizar el estudio de extensión, es poco sensible para la detección de tumores pequeños intraduodenales. La ultrasonografía endoscópica ha demostrado ser la técnica más precisa para la detección de estos tumores (incluso para lesiones menores de 1 cm) y para el estudio de extensión locorregional, ya que establece el grado de afectación de las capas de la pared e informa sobre la presencia de adenopatías o afectación de estructuras vecinas^{10,13-15}.

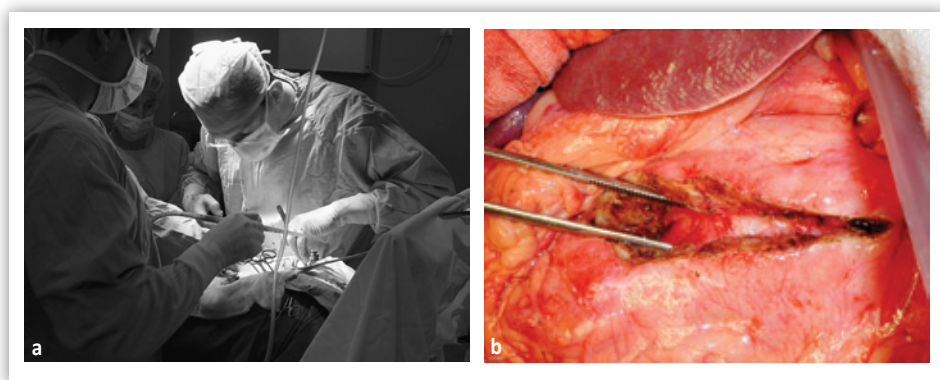


Figura 9. La duodenopancreatectomía cefálica (intervención de Whipple) es el tratamiento de elección de los tumores ampulares y del colangiocarcinoma distal. a) Campo operatorio; b) Incisión sobre el páncreas.

Tratamiento

La resección local de los tumores ampulares está reservada para los adenomas benignos, tumores neuroendocrinos y adenocarcinomas superficiales (T1N0M0) o cuando el riesgo quirúrgico es demasiado elevado. En el caso de los adenocarcinomas, la USE es la técnica de elección para discernir aquellos que podrían ser candidatos a tratamientos locales. Sin embargo, teniendo en cuenta que hasta un 10% de los tumores en estadio T1 presenta diseminación ganglionar, la mayoría de grupos prefieren optar por el tratamiento quirúrgico radical para minimizar el riesgo de recidiva local. Los tratamientos locales pueden efectuarse por vía endoscópica mediante polipectomía cuando se trata de un pólipo adenomatoso pediculado, o papilectomía cuando se trata de un pólipo sesil. Estas técnicas sólo permiten realizar una resección local, presentan un riesgo de resección incompleta no despreciable y además, a menudo, no logran obtener una única pieza de resección para poder establecer los márgenes con seguridad. Otra posibilidad es la ampulectomía quirúrgica que consiste en resecar el tumor incluyendo la pared duodenal y la desembocadura de los conductos biliopancreáticos. La duodenotomía se reconstruye y los conductos se reimplantan en el duodeno. El riesgo de recidiva local no es despreciable por lo que se aconseja un seguimiento endoscópico anual con toma de biopsias.

La duodenopancreatectomía cefálica (intervención de Whipple) es el tratamiento de elección¹⁶. Esta incluye colecistectomía, resección del conduc-

to hepático común por debajo de la bifurcación, transección de la porción del páncreas situada a la izquierda de los vasos mesentéricos superiores, resección de 15 cm de yeyuno a partir del ángulo de Treitz y linfadenectomía completa de las regiones perimesentéricas, portales y adyacentes a la arteria hepática común, aorta y vena cava inferior. Habitualmente se realiza una variante de esta intervención en la que se preservan 2-3 cm del duodeno postpilórico, con lo que se evita la resección gástrica (preservación pilórica), disminuyendo con ello la morbimortalidad asociada. En centros de referencia, esta intervención se asocia a una mortalidad inferior al 5% y una morbilidad del 25-50%, sobretudo a expensas de fístulas pancreáticas (figura 10).

Hasta la fecha existen pocos datos en la literatura que demuestren la utilidad de la quimioterapia y de la radioterapia. Al ser una patología poco frecuente es difícil realizar estudios prospectivos aleatorizados para evaluar su eficacia. Sin embargo, si se extrapolan los resultados obtenidos en pacientes con cáncer de páncreas, parece que estos tratamientos podrían ser útiles en pacientes con tumores irresecables. Los fármacos más empleados son 5-fluoruracilo, mitomicina y doxorubicina.

En más del 85% de los pacientes es posible realizar tratamiento quirúrgico con intención curativa. En los tumores no resecables por afectación metastásica o vascular está indicado efectuar una derivación biliar, siendo la vía endoscópica la más recomendable⁶.

Pronóstico y seguimiento

En los pacientes con enfermedad irresecable, el pronóstico es similar al del cáncer de páncreas, con una supervivencia media de 5-9 meses. Sin embargo, cuando puede efectuarse la resección, la supervivencia a los 5 años oscila entre el 25 y el 55%. Los factores de mal pronóstico establecidos en la mayoría de estudios son la afectación adenopática, la presencia de afectación del margen de resección y el grado de diferenciación tumoral.

Bibliografía

- Randi G, Malvezzi M, Levi F *et al.* Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009;20:146.
- Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK *et al.* Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol* 2008;98:485.
- Gore RM, Yaghami V, Newmark GM, Berlin JW, Miller FH. Imaging benign and malignant disease of the gallbladder. *Radiol Clin North Am* 2002;40:1307-23
- Onoyama H, Ajiki T, Takada M, Urakawa T, Saitoh Y. Does radical resection improve the survival in patients with carcinoma of the gallbladder who are 75 years old and older? *World J Surg* 2002;26:1315-8.
- Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical second resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002;26:867-71.
- Piñol V, Castells A, Bordas JM, Real MI, Llach J, Montana X *et al.* Percutaneous self-expanding metal stents versus endoscopic polyethylene endoprosthesis for treating malignant biliary obstruction: randomized clinical trial. *Radiology* 2002;225:27-34.
- Burak K, Angulo P, Pasha TM, Egan K, Petz J, Lindor KD. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:523-6.
- Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51:7-9.
- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366:1303.
- Fernández-Esparrach G, Ginès A, Sánchez M, Pagés M, Pellisé M, Fernández-Cruz L, López-Boado MA, Quintó L, Navarro S, Sendino O, Cárdenas A, Ayuso C, Bordas JM, Llach J, Castells A. Comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatobiliary diseases: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1632-9.
- Choi HJ, Moon JH, Ko BM, Min SK, Song AR, Lee TH, Cheon YK, Cho YD, Park SH. Clinical feasibility of direct peroral cholangioscopy-guided photodynamic therapy for inoperable cholangiocarcinoma performed by using an ultra-slim upper endoscope (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011;73:808-13.
- DeOliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, Rosen C, Gores G, Neuhaus P, Clavien P. New Staging System and a Registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011;53:1363-68.
- Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SR, Lieberman MD, Christos PJ, Jacobson I, Daly JM. Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol* 2003;10:890.
- Martin JA, Haber GB. Ampullary adenoma: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13:649-69.
- Soriano A, Castells A, Ayuso C, Ayuso JR, de Carralt MT, Ginès MA *et al.* Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer. Prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. *Am J Gastroenterol* 2004;99:492-501.
- Sommerville CA, Limongelli P, Pai M, Ahmad R, Stamp G, Habib NA, Williamson RC, Jiao LR. Survival analysis after pancreatic resection for ampullary and pancreatic head carcinoma: an analysis of clinicopathological factors. *J Surg Oncol* 2009;100:651.

