



IL COLANGIOCARCINOMA DELL'ILO EPATICO: CRITERI DI RESECABILITÀ

Gruppo di Studio Tumori delle Vie Biliari Anno 2024

Coordinatori: Irene Bargellini - Francesco Leone – Alessandro Ferrero

Revisori: Alessandro Ferrero, Nadia Russolillo, Roberta Tutino

Documento approvato dal Gruppo di Studio

Il trattamento del colangiocarcinoma dell'ilo epatico (tumore di Klatskin) è in continua evoluzione. Negli anni '70 i pazienti con tale diagnosi venivano sottoposti esclusivamente a trattamenti palliativi. Successivamente è stata proposta la resezione della via biliare allo scopo di migliorare la sopravvivenza, ma un'alta percentuale di interventi risultava non radicale. Si è progressivamente affermata l'idea di associare all'exeresi della via biliare una resezione epatica allo scopo di aumentare la radicalità della chirurgia. Questa ipotesi è stata rafforzata da studi anatomo-patologici che hanno dimostrato una diffusione della malattia non solo per via superficiale, ma anche intramurale, con conseguente necessità di avere ampi margini di resezione. Criterio di resecabilità era un'adeguata possibilità di ricostruzione biliare in un fegato residuo sufficiente. La possibilità di una ricostruzione vascolare non raccomandata di routine, se non in pazienti altamente selezionati, trova oggi maggiore spazio.

La **resezione chirurgica radicale (R0)**, infatti, è a tutt'oggi l'unica terapia che offra sopravvivenze a lungo termine nel trattamento del colangiocarcinoma ilare. Pertanto, è necessaria una accurata valutazione in centri esperti prima di escludere l'opportunità di resezione chirurgica dei nostri pazienti.

La resecabilità nei pazienti con colangiocarcinoma peri-ilare va valutata in termini di:

- Resecabilità tecnica
- Resecabilità oncologica
- Funzionalità epatica

La resecabilità tecnica è determinata dallo stadio della neoplasia, in particolare dalla sua estensione biliare, longitudinale e radiale, e dal coinvolgimento vascolare.

La resecabilità oncologica dalla presenza di metastasi linfonodali e a distanza, carcinosi peritoneale e valori del CA 19-9.

La funzione epatica e il parenchima residuo vanno sempre valutati per scongiurare il rischio di insufficienza epatica post-operatoria.

Estensione biliare longitudinale della neoplasia

Si definisce estensione longitudinale la diffusione della neoplasia lungo il dotto biliare coinvolto.

È universalmente adottata la classificazione di Bismuth-Corlette [1] che distingue i seguenti tipi di

tumore:

- **Tipo I:** tumore che origina dal dotto epatico comune e arriva alla convergenza biliare senza occluderla;
- **Tipo II:** tumore che occlude la convergenza biliare senza interessare le convergenze biliari secondarie;
- **Tipo III:** tumore che interessa anche le convergenze biliari secondarie di destra o sinistra, occludendone una delle due (IIIa a destra, IIIb a sinistra);
- **Tipo IV:** tumore che interessa le convergenze biliari secondarie bilateralmente.

Nei tumori di tipo I, una resezione isolata della via biliare è teoricamente possibile, ma riteniamo che, compatibilmente con le condizioni generali del paziente, l'associazione di una resezione epatica sia preferibile. Probabilmente la resezione locale potrebbe essere sufficiente nei tumori papillari, ossia quelli localmente meno aggressivi [2].

Nei tumori di tipo II è indicata sistematicamente una resezione epatica, preferibilmente destra, sempre comunque comprendente il segmento 1.

Un'estensione monolaterale lungo un dotto biliare (Tipo III) consente una resezione radicale. Per questo tipo di tumori è indicata un'epatectomia destra estesa al primo segmento ed associata spesso al quarto segmento (tipo IIIa) oppure un'epatectomia sinistra associata al primo segmento (tipo IIIb).

In uno studio su 80 pazienti sottoposti a resezione epatica è stato osservato che l'infiltrazione sottomucosa, tipica delle forme invasive, si estende non oltre 10 mm rispetto al margine macroscopico [3]. Un margine negativo di 10 mm può essere pertanto considerato sufficiente per la resezione radicale. La positività per carcinoma invasivo nel margine di resezione biliare peggiora significativamente la prognosi; quindi, è consigliabile estendere la resezione biliare, se tecnicamente possibile.

Se il tumore si estende bilateralmente alla suddivisione di secondo ordine delle vie biliari (Tipo IV) il paziente va attentamente valutato poiché sebbene generalmente considerati non resecabili, tuttavia, in casi selezionati una resezione epatica estesa (trisezionectomia) può essere eseguita quando è possibile ottenere una resezione radicale e mantenere un volume epatico residuo sufficiente (30-40%).

La prognosi dei pazienti con colangiocarcinoma di tipo IV sottoposti a resezione è migliore rispetto a quella dei pazienti trattati con sola chemioterapia e/o drenaggio biliare, questo anche in presenza di margine positivo [4-6].

Estensione radiale della neoplasia

La diffusione radiale è definita come l'estensione della neoplasia dalla parete del dotto biliare alle strutture circostanti. Tale diffusione determina l'invasione del tessuto connettivo perivascolare e può interessare l'arteria epatica e la vena porta. Questo tipo di diffusione determina la scelta del tipo di epatectomia e tra queste quella di epatectomie allargate, preferite per offrire margini di resezione negativi, e la necessità di associare all'intervento eventuali resezioni vascolari. Margini di resezione negativi garantiscono sopravvivenze migliori [7]. In presenza di margini di resezione positivi, è l'invasione radiale a mostrare una prognosi peggiore rispetto all'invasione longitudinale [8], tuttavia sembra che in presenza di invasione linfonodale la positività del margine abbia minore influenza prognostica [9].

Infiltrazione vascolare:

Infiltrazione portale. L'infiltrazione di un ramo della vena porta è generalmente associata ad atrofia lobare omolaterale e non rappresenta una controindicazione alla resezione chirurgica. La necessità di eseguire una resezione portale per infiltrazione della biforcazione senza trombosi non è infrequente, questa è spesso correlata a più alti tassi di invasione perineurale e linfonodale e a conseguenti inferiori DFS e OS come dimostrato in letteratura da due meta-analisi, tuttavia una sottoanalisi dei casi più recenti e un ampio studio monocentrico coreano dimostrano sopravvivenze sovrapponibili [10-13].

La presenza di infiltrazione od occlusione del tronco principale della vena porta rappresenta tuttavia una controindicazione alla resezione chirurgica [14].

Infiltrazione dell'arteria epatica. L'infiltrazione dell'arteria epatica è spesso associata ad una neoplasia avanzata. Jarnagin [15] riporta che l'invasione dell'arteria epatica propria e dell'arteria omolaterale al fegato residuo rappresenta una controindicazione alla resezione chirurgica. I dati sulla resezione vascolare dell'arteria epatica sono pochi e non vi sono dati conclusivi sull'effettivo vantaggio prognostico dopo resezione vascolare arteriosa. Sebbene esperienze di epatectomie maggiori con

ricostruzione dell'arteria epatica mostrino una bassa mortalità (0-8%), essa è comunque gravata da morbidità e mortalità più alte rispetto ai casi che non necessitano di ricostruzione vascolare. Il gruppo di Nagoya ha presentato uno studio su 50 pazienti sottoposti ad epatectomia con associata resezione della vena porta e della arteria epatica per colangiocarcinoma peri-ilare localmente avanzato, con una morbidità del 54% e una mortalità perioperatoria del 2%, raggiungendo una sopravvivenza a 5 anni del 30.3% [16]. La presenza di infiltrazione del ramo arterioso dell'emifegato residuo è da considerare criterio di non resecabilità nei casi in cui una ricostruzione vascolare non sia possibile come peraltro la sospetta infiltrazione dell'arteria epatica è un fattore prognostico di non resecabilità [13]. Tuttavia, la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a resezioni vascolari, portalì e/o arteriose, è superiore rispetto ai pazienti non resecati [17].

Coinvolgimento linfonodale

La presenza di metastasi linfonodali è frequente nei pazienti con colangiocarcinoma ilare. La sopravvivenza è strettamente legata al grado di coinvolgimento linfonodale: nei pazienti N0 è del 38-30%, nei pazienti con N+ regionali del 30-15% e del 0-12% nei pazienti con N + extraregionali [9, 18-20]. Non è ancora dimostrato che la linfadenectomia estesa garantisca un miglioramento della sopravvivenza in pazienti con colangiocarcinoma ilare, tuttavia una metodica dissezione linfonodale regionale deve sempre essere eseguita quando associata a resezione R0 e dovrebbero essere asportati almeno sei linfonodi per valutare il numero di linfonodi positivi e il Lymph Node Ratio che sembrano avere un più accurato valore prognostico nei pazienti con positività linfonodale (cut off >0.20) [21-22].

La presenza di metastasi linfonodali oltre il legamento epatoduodenale è considerata un criterio di non radicalità. Al contrario, la diffusione tumorale ai linfonodi del legamento epatoduodenale non costituisce una controindicazione alla resezione. La presenza di metastasi linfonodali inter-aorto-cavali è invece equiparata alla malattia metastatica ed è quindi una controindicazione assoluta.

Malattia extraepatica

L'invasione degli organi extraepatici adiacenti non sembra essere una controindicazione assoluta alla resezione. Una resezione pancreatica concomitante (hepatopancreatoduodenectomy) è indicata se la diffusione longitudinale del tumore coinvolge il dotto biliare intrapancreatico e/o la testa del pancreas,

o se sono coinvolti i linfonodi peripancreatici o pericoledocici, che tuttavia rappresentano un fattore prognostico negativo [23].

La presenza di localizzazioni secondarie a distanza, anche epatiche, è una controindicazione alla chirurgia.

Atrofia lobare

L'atrofia lobare è generalmente determinata dall'occlusione del tronco portale secondaria ad infiltrazione neoplastica. Non rappresenta una controindicazione all'intervento chirurgico tranne che nelle seguenti condizioni: atrofia di un lobo epatico con coinvolgimento di un ramo della vena porta controlaterale; atrofia di un lobo epatico con un'estensione controlaterale del tumore fino alle suddivisioni biliari di second'ordine; un'estensione del tumore fino ai rami biliari di secondo ordine con coinvolgimento del ramo controlaterale della vena porta.

Volume del fegato residuo alla resezione programmata

L'ultimo aspetto che deve esser valutato è il volume di fegato residuo alla resezione programmata. Definita la resezione epatica necessaria, è indicato eseguire una volumetria del fegato residuo. Bisogna infatti tener presente che i colangiocarcinomi dell'ilo epatico richiedono resezioni epatiche estese in pazienti con funzionalità epatica compromessa, a causa della colestasi.

Un volume di fegato residuo inadeguato espone il paziente ad un elevato rischio di insufficienza epatica postoperatoria, anche mortale. Il cut-off di fegato residuo minimo non è definito in letteratura e varia da centro a centro, oscillando nei pazienti affetti da tumore di Klatskin tra il 30 ed il 40% [24]. In caso di volume inadeguato è possibile ricorrere a tecniche di ipertrofia epatica, in primis l'embolizzazione portale ma anche ALPSS o deprivazione venosa epatica per indurre un'ipertrofia del fegato da preservare.

In conclusione, le controindicazioni alla resezione, ma da valutare caso per caso, sono:

- metastasi extra epatiche;
- metastasi ai linfonodi regionali (celiaci, aorto-cavali);
- invasione omolaterale delle branche portalì ed arteriali, se non passibili di resezione;

- atrofia omolaterale con invasione portale controlaterale;
- atrofia controlaterale con estensione tumorale alla confluenza di secondo ordine.

Il 20% dei pazienti sottoposti a chirurgia non risulta resecabile al tavolo operatorio stante un adeguato planning pre-operatorio.

Ottimizzazione pre-operatoria:

Le resezioni epatiche maggiori sono gravate da importante morbidità e mortalità e da più alti tassi di insufficienza epatica post-operatoria.

Per garantire un adeguato future liver remnant è stata quindi proposta la pratica dell'embolizzazione portale pre-operatoria del lobo omolaterale alla neoplasia in fase pre-operatoria in modo da favorire l'ipertrofia compensatoria sul lato opposto ed evitare un aumento improvviso della pressione portale durante e dopo l'epatectomia. La resezione deve essere successivamente eseguita dopo almeno 21 giorni, periodo nel quale si ha il maggiore incremento volumetrico del fegato.

Le epatectomie maggiori su fegato colestatico presentano aumentati tassi di morbidità (81%) e mortalità (10%) post-operatoria.

Il drenaggio delle vie biliari è una procedura molto dibattuta. Questo elimina l'ostacolo biliare e le conseguenze ad esso associate a livello immunitario, renale, cardiaco, del sistema coagulativo e nutrizionale e permette di avere una valutazione precisa delle vie biliari, rendendo l'epatectomia più semplice e permettendo un'ottimizzazione del paziente da sottoporre a resezione maggiore; tuttavia è una procedura a rischio infettivo, potendo causare colangiti ed ascessi epatici che possono ritardare la resezione, può essere causa di disseminazione di malattia, se eseguito per via percutanea, e riduce il calibro delle vie biliari rendendo più difficile l'esecuzione dell'anastomosi bilio-digestiva.

L'esecuzione del drenaggio biliare non deve essere sistematica, essa è raccomandata nella pianificazione di una epatectomia destra per tumore di tipo 3° e 4 secondo Bismuth, nell'esecuzione di un'embolizzazione portale pre-operatoria ed in caso di colangite o prurito severo.

Ove possibile il drenaggio endoscopico è da preferire a quello percutaneo poiché evita la disseminazione e reimmette la bile nel tratto gastro-enterico; tuttavia, non vi è differenza in termini di resecabilità, complicanze post-operatorie e sopravvivenza a distanza.

I fattori di rischio di fallimento del drenaggio per via endoscopica sono valori di bilirubina superiori a 150 micromoli/L e stenosi di tipo 3 e 4. Il drenaggio bilaterale consente un più rapido decremento dei valori di bilirubina. Quello che è ad ogni modo importante è che ogni segmento opacizzato dal mezzo di contrasto venga drenato al fine di ridurre le complicanze infettive. È per questo che riveste grande importanza l'esecuzione di una colangio-RMN pre-drenaggio per conoscere preventivamente l'albero biliare e decidere quali segmenti opacizzare e drenare.

Sono controindicazioni temporanee alla resezione la colangite, valori di bilirubina sierica superiori a 250 micromoli/L, una severa denutrizione e valori di citolisi superiori a 10 volte la norma.

In questi casi è richiesto il drenaggio biliare o il perfezionamento di un drenaggio già eseguito.

L'esame colturale della bile è utile per predisporre un'eventuale antibiotico-terapia mirata sia in fase pre-operatoria che post-operatoria come dimostra l'esperienza mutuata dei prelievi di bile per carcinoma pancreatico.

Tenuto conto che la mortalità in questi pazienti è correlata all'insufficienza epatica post-operatoria che è correlata a molteplici fattori tra cui la colangite pre-operatoria, un volume epatico residuo insufficiente, una funzionalità epatica inadeguata e alla sepsi [25-26], l'ottimizzazione pre-operatoria che ritarda sicuramente la resezione chirurgica tuttavia aumenta le possibilità di resezione R0. Il tempo intercorso tra la diagnosi e la resezione non peggiora le chance di resezione, non aumenta il rischio di progressione tumorale, non peggiora l'OS ma anzi riduce la morbidità post-operatoria e migliora la DFS.

Inevitabilmente l'indicazione chirurgica ed il tipo di resezione programmata devono sempre essere valutate alla luce delle condizioni generali del paziente.

Bibliografia

1. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet. 1975 Feb;140(2):170-8. PMID: 1079096.

2. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Muratore A. Local surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: is there still a place? *HPB (Oxford)*. 2008;10(3):174-8. doi: 10.1080/13651820801992534. PMID: 18773049; PMCID: PMC2504370.
3. Ebata T, Watanabe H, Ajioka Y, Oda K, Nimura Y. Pathological appraisal of lines of resection for bile duct carcinoma. *Br J Surg*. 2002 Oct;89(10):1260-7. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02211.x. PMID: 12296893.
4. Ebata T, Mizuno T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Nagino M. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2018 Jun;105(7):829-838. doi: 10.1002/bjs.10556. Epub 2017 May 10. PMID: 28488733.
5. Ku D, Tang R, Pang T, Pleass H, Richardson A, Yuen L, Lam V. Survival outcomes of hepatic resections in Bismuth-Corlette type IV cholangiocarcinoma. *ANZ J Surg*. 2020 Sep;90(9):1604-1614. doi: 10.1111/ans.15531. Epub 2019 Dec 15. PMID: 31840387.
6. Bae J, Shin DW, Cho KB, Ahn KS, Kim TS, Kim YH, Kang KJ. Survival outcome of surgical resection compared to non-resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 Jun 8;408(1):229. doi: 10.1007/s00423-023-02965-7. PMID: 37291445.
7. Littau MJ, Kim P, Kulshrestha S, Bunn C, Tonelli C, Abdelsattar ZM, Luchette FA, Baker MS. Resectable intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: Is margin status associated with survival? *Surgery*. 2022 Mar;171(3):703-710. doi: 10.1016/j.surg.2021.09.038. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34872744.
8. Ratti F, Marino R, Pedica F, Gardini AC, Cipriani F, Rimini M, Della Corte A, Cascinu S, De Cobelli F, Colombo M, Aldrighetti L. Radial and longitudinal margins in surgery of perihilar cholangiocarcinoma: When R1 definition is associated with different prognosis. *Surgery*. 2023 Sep;174(3):447-456. doi: 10.1016/j.surg.2023.05.014. Epub 2023 Jun 23. PMID: 37357095.
9. Hosokawa I, Takayashiki T, Kuboki S, Takano S, Togasaki K, Miyazaki M, Ohtsuka M. Prognostic impact of proximal ductal margin status in perihilar cholangiocarcinoma according to the presence or absence of lymph node metastasis. *Surgery*. 2023 Jul;174(1):11-20. doi: 10.1016/j.surg.2023.03.013. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37120380.
10. Kim KB, Choi DW, Heo JS, Han IW, Shin SH, You Y, Park DJ. The impact of portal vein resection on outcome of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2021 May 31;25(2):221-229. doi: 10.14701/ahbps.2021.25.2.221. PMID: 34053925; PMCID: PMC8180392.

11. Chen W, Ke K, Chen YL. Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014 May;40(5):489-495. doi: 10.1016/j.ejso.2014.02.231. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24685155.
12. Bai T, Chen J, Xie ZB, Ma L, Liu JJ, Zhu SL, Wu FX, Li LQ. Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Nov 15;8(11):21044-52. PMID: 26885035; PMCID: PMC4723880.
13. Song Y, Zhang Y, Zhen Z, Huang Z. Effects of portal vein resection and hepatic artery resection on long-term survival in Klatskin tumor: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2022 Jul 12;20(1):230. doi: 10.1186/s12957-022-02692-1. PMID: 35821140; PMCID: PMC9277840.
14. Wang Y, Lu J. Short-term and long-term clinical outcomes of combined major vessel resection for hilar cholangiocarcinoma: a propensity score analysis. *Ann Surg Treat Res.* 2023 Nov;105(5):319-332. doi: 10.4174/astr.2023.105.5.319. Epub 2023 Oct 31. PMID: 38023434; PMCID: PMC10648609.
15. Jarnagin WR, Bowne W, Klimstra DS, Ben-Porat L, Roggin K, Cymes K, Fong Y, DeMatteo RP, D'Angelica M, Koea J, Blumgart LH. Papillary phenotype confers improved survival after resection of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005 May;241(5):703-12; discussion 712-4. doi: 10.1097/01.sla.0000160817.94472.f. PMID: 15849506; PMCID: PMC1357125.
16. Nagino M, Nimura Y, Nishio H, Ebata T, Igami T, Matsushita M, Nishikimi N, Kamei Y. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases. *Ann Surg.* 2010 Jul;252(1):115-23. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181e463a7. PMID: 20531001.
17. Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Yamaguchi J, Onoe S, Watanabe N, Kamei Y, Nagino M. Combined Vascular Resection for Locally Advanced Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2022 Feb 1;275(2):382-390. doi: 10.1097/SLA.0000000000004322. PMID: 32976284.
18. Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer.* 2005 Mar 15;103(6):1210-6. doi: 10.1002/cncr.20906. PMID: 15685618.
19. Miyazaki M, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Takeuchi D, Suda K, Yoshioka I. Recent advance in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: hepatectomy with vascular resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(5):463-8. doi: 10.1007/s00534-006-1195-0. Epub 2007 Sep 28. PMID: 17909714.

20. Xu Z, Zhou Z, Guan J, Liu D, Li X, Zhang Z. Prognostic analysis and outcome of hilar cholangiocarcinoma after radical resection: a retrospective study. *Cir Cir.* 2023;91(4):486-493. English. doi: 10.24875/CIRU.22000589. PMID: 37677946.
21. Aoba T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y, Nagino M. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes. *Ann Surg.* 2013 Apr;257(4):718-25. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182822277. PMID: 23407295.
22. Giuliani F, Ardito F, Guglielmi A, Aldrighetti L, Ferrero A, Calise F, Giulini SM, Jovine E, Breccia C, De Rose AM, Pinna AD, Nuzzo G. Association of Lymph Node Status With Survival in Patients After Liver Resection for Hilar Cholangiocarcinoma in an Italian Multicenter Analysis. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):916-922. doi: 10.1001/jamasurg.2016.1769. PMID: 27556741.
23. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kumada T. Survival benefit of hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma in comparison to hepatectomy or pancreatoduodenectomy. *World J Surg.* 2010 Nov;34(11):2662-70. doi: 10.1007/s00268-010-0702-2. PMID: 20607255.
24. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, Capussotti L. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg.* 2007 Aug;31(8):1643-51. doi: 10.1007/s00268-007-9123-2. PMID: 17551779.
25. Ribero D, Zimmitti G, Aloia TA, Shindoh J, Fabio F, Amisano M, Passot G, Ferrero A, Vauthey JN. Preoperative Cholangitis and Future Liver Remnant Volume Determine the Risk of Liver Failure in Patients Undergoing Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2016 Jul;223(1):87-97. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.060. Epub 2016 Feb 13. PMID: 27049784; PMCID: PMC4925184.
26. Chaudhary RJ, Higuchi R, Nagino M, Unno M, Ohtsuka M, Endo I, Hirano S, Uesaka K, Hasegawa K, Wakai T, Uemoto S, Yamamoto M. Survey of preoperative management protocol for perihilar cholangiocarcinoma at 10 Japanese high-volume centers with a combined experience of 2,778 cases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Nov;26(11):490-502. doi: 10.1002/jhbp.668. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31520452.