

Management in Perihilar Cholangiocarcinoma

อ.นพ.อรรถพล ติตะปัญญ

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Introduction

มะเร็งท่อน้ำดีในตับ (Cholangiocarcinoma) คือมะเร็งที่เกิดจากเยื่อบุท่อน้ำดีในตำแหน่งใดก็ตามยกเว้นถุงน้ำดี และ ampulla of Vater เป็นมะเร็งตับปฐมภูมิที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสองรองจาก Hepatocellular carcinoma ในพื้นที่อื่นๆ ทั่วโลก แต่ในภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย พบบ่อยมากกว่า Hepatocellular carcinoma และมีอุบัติการณ์สูงที่สุดในโลกถึง 85 ต่อแสนประชากร

Risk factor for Cholangiocarcinoma

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในแต่ละภูมิภาคนั้นต่างกันในประเทศแถบตะวันตก Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่สุด โดยมีความชุกของมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่เป็น PSC ตั้งแต่ร้อยละ 8-40 และ Cumulative annual risk เท่ากับร้อยละ 1.5 ต่อปีตั้งแต่ผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองในภูมิภาคเอเชียตะวันออกและในประเทศไทยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่

พยาธิใบไม้ในตับ *Opisthorchis viverrini* ได้รับการบันทึกว่าเป็น carcinogen ในมนุษย์โดยองค์การอนามัยโลก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1994 และ 2009 *Clonorchis sinensis* ได้รับการบันทึกว่าเป็น carcinogen เช่นเดียวกัน โดยพบว่ามี ความชุกของมะเร็งท่อน้ำดีสูงในภาคเหนือและภาคอีสานของประเทศไทยซึ่งมีการของระบอดพยาธิใบไม้ในตับสูง และ จังหวัดขอนแก่นมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดในโลก

พยาธิใบไม้ในตับเมื่ออยู่ในท่อน้ำดีจะทำให้เกิดกระบวนการ inflammation, periductal fibrosis, epithelial proliferation ร่วมกับปัจจัยอื่นๆก่อให้เกิดมะเร็ง มีการศึกษาพบว่าผู้ที่ตรวจพบไข่พยาธิ *Opisthorchis viverrini* ในอุจจาระปริมาณมากมีโอกาสดังเกิดมะเร็งท่อน้ำดีมากขึ้นถึง 14.1 เท่า, ผู้ที่มี anti OV titer สูงมีโอกาสดังเกิดมะเร็งท่อน้ำดีมากขึ้นถึง 27 เท่า

ไวรัสตับอักเสบบและภาวะตับแข็ง ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งมีโอกาสดังเกิดมะเร็งท่อน้ำดีมากกว่าปกติ 5- 10 เท่า และในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบชนิด B และ C เพิ่มความเสี่ยงเป็นมะเร็งท่อน้ำดีในตับมากขึ้น 2.5 - 9 เท่า โดยเฉพาะมะเร็ง

ท่อน้ำดีในตับ

ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ นิ่วท่อน้ำดีในตับ, Choledochal cyst, สารเคมีบางอย่างเช่น Thorotrast เคยใช้เป็นสารทึบแสงในการเอกซเรย์ช่วงปี ค.ศ. 1920-1950 การศึกษาจากญี่ปุ่นพบว่าเพิ่มความเสี่ยงการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในตับถึง 300 เท่า ส่วน Nitrosamine มีการศึกษาในหนูทดลองให้ตัวอ่อน O viverrini ร่วมกับ nitrosamine พบว่าทำให้เกิดมะเร็งท่อน้ำดีในหนู แต่ไม่มีหลักฐานใดพิสูจน์ว่า Nitrosamine ในระดับที่พบในอาหารหมักดองนั้นสามารถก่อมะเร็งในมนุษย์ได้

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อมะเร็งท่อน้ำดี²

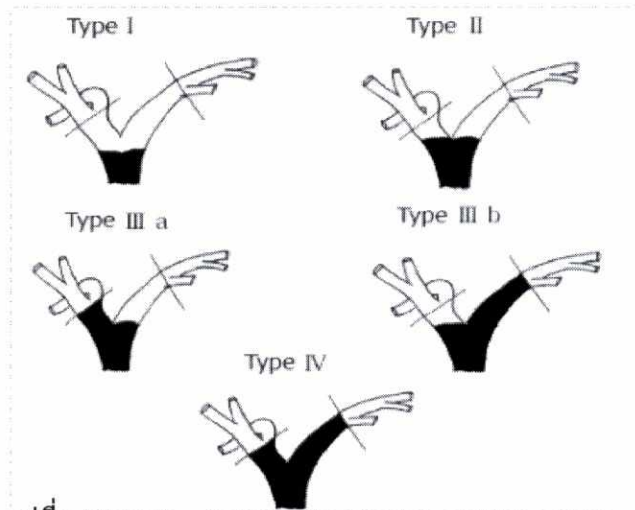
Definition and Classification

Cholangiocarcinoma หมายถึง มะเร็งที่เกิดจาก epithelium ของท่อน้ำดีโดยไม่ับรวมถุงน้ำดีและ ampulla of Vater ในปี ค.ศ.1965 Klatskin³ ได้รายงานผู้ป่วย 13 รายที่มีมะเร็งบริเวณ hilar ของตับเป็นครั้งแรกหลังจากนั้นจึงเรียก Hilar tumor ว่า "Klatskin Tumor" 10 ปี ต่อมา Bismuth และ Corlette⁴ แบ่งประเภทของ Hilar tumor เป็น 4 ประเภทตามตำแหน่งการลุกลามของมะเร็งดังรูปที่ 1

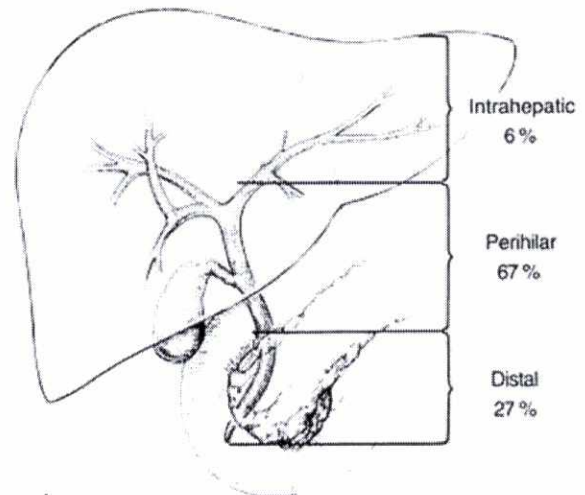
ปี ค.ศ. 1996 Nakeeb A. จาก Johns Hopkins ได้ให้นิยาม Hilar tumor กว้างขึ้นโดยหมายความรวมถึงมะเร็งที่ลุกลามถึงบริเวณ Hepatic duct bifurcation หรือมะเร็งที่ต้องการการตัด Hepatic duct bifurcation เพื่อให้ได้ free margin และเรียกรวมว่า Perihilar cholangiocarcinoma⁵ และได้แบ่งประเภทออกเป็น Intrahepatic, Perihilar, และ

Table 1 Risk factors for cholangiocarcinoma

Established risk factors	Possible risk factors
Parasitic infections	Hepatitis C
Opisthorchis viverrini	Hepatitis B
Clonorchis sinensis	Liver cirrhosis
Bile duct disease	Alcohol
Choledochal cyst	Diabetes and Obesity
Primary sclerosing cholangitis	Genetic polymorphism
Hepatolithiasis	
Chemical agents	
Thorotrast	



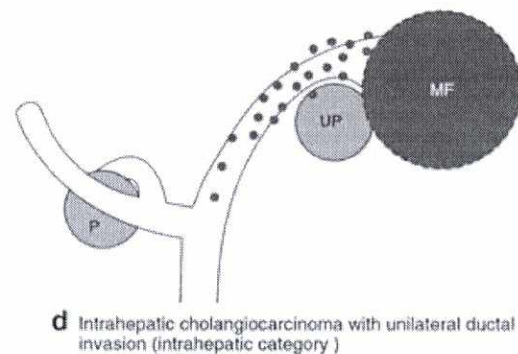
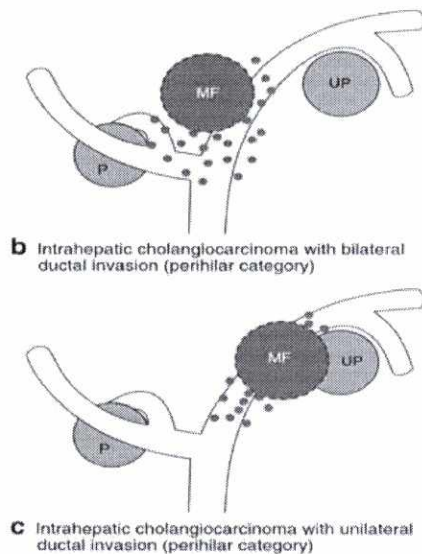
รูปที่ 1 Bismuth – Corlette classification of Hilar cancer



รูปที่ 2 การแบ่งประเภทของ cholangiocarcinoma ตามตำแหน่งและการผ่าตัด

Distal type ตามการผ่าตัดเพื่อรักษารูปที่ 2

จากนิยามนี้ Perihilar cholangiocarcinoma จะหมายรวมทั้ง Tumor ที่เกิดบริเวณ Extrahepatic bile duct และ Intrahepatic large bile duct ที่ลุกลามมาถึง hilar ซึ่งบางสถาบันในญี่ปุ่นถือว่าเป็นคนละประเภทและจำกัดนิยาม Perihilar cholangiocarcinoma เฉพาะ tumor ที่อยู่ระหว่าง Umbilical part ของ left portal vein และ posterior branch ของ right portal vein เท่านั้น ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 Perihilar cholangiocarcinoma ตามนิยามของ Japanese Society of biliary surgery (รูปดัดแปลงจาก Ebata et al.¹⁾ ภาพทางซ้ายแสดง tumor อยู่ระหว่าง umbilical part of left portal vein (U point) และ Right posterior portal vein (P point) ถือเป็น Perihilar tumor ภาพทางขวาแสดง tumor อยู่ในเนื้อตับถัดจาก U point แม้ลุกลามเข้ามาที่ hilar ก็ถือเป็น Intrahepatic tumor

การวินิจฉัย

มะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่มักไม่มีอาการหรือมีอาการที่ไม่จำเพาะในระยะเริ่มต้นมักจะได้รับ การละเลยหรือรักษาเหมือนโรคกระเพาะอาหารอักเสบอยู่ นานจนผู้ป่วยมีอาการจากลุกลามของมะเร็งแล้วเช่น ตัวเหลือง ปวดท้อง ปวดหลัง ท้องมาน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด เป็นต้น

ในผู้ป่วย Perihilar cholangiocarcinoma มักจะมีอาการ

ตัวเหลือง ตาเหลือง คันตามตัว ปัสสาวะขุ่น อจจากระสีซีด มีไข้
หนาวสั่นและบางส่วน ไม่มีอาการ มีอาการที่ไม่จำเพาะ

Imaging

Abdominal Ultrasound เป็นการตรวจวินิจฉัยที่ง่าย
และไม่มีอันตราย ค่าใช้จ่ายไม่สูงนักจึงเหมาะกับการเป็น
เครื่องมือตรวจแรกที่ใช้ตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการ Ob-
structive jaundice โดยมีความไวในการวินิจฉัย Extrahepatic
cholangiocarcinoma ถึงร้อยละ 89 และความถูกต้องร้อยละ
80-95⁶ สามารถใช้วินิจฉัยได้แต่ยังให้ข้อมูลเกี่ยวกับการ
ลุกลาม ของมะเร็งได้ไม่พอจึงจำเป็นต้องมีการตรวจเพิ่มเติม
ต่อไป

Computer tomography Triple phase CT ใช้กัน
อย่างแพร่หลายเนื่องจากให้ข้อมูลเกี่ยวกับการลุกลามของ
มะเร็ง การลุกลามเข้าเส้นเลือด การกระจายไปยังต่อม
น้ำเหลืองและอวัยวะอื่นๆ ความไวในการวินิจฉัยมะเร็งท่อ
ทางเดินน้ำดีบริเวณข้อต่อโดยใช้ Triple phase CT อยู่
ระหว่างร้อยละ 90-100 นอกจากนี้ข้อมูลการลุกลามของ
มะเร็งที่ได้จาก CT ยังใช้คาดการณ์ Resectability โดยความ
แม่นยำในการคาดการณ์ Resectability ประมาณร้อยละ 60-
85⁶ ลักษณะ Thickening bile duct with enhancement, Bile
duct dilatation, hypodensity mass with delay enhance-
ment and capsular retraction เป็นลักษณะของ
cholangiocarcinoma

MRI และ MRCP MRI และ MRCP สามารถสร้างภาพ
เหมือนสามมิติของท่อน้ำดีทั้งหมดได้จึงมีประโยชน์
มากในการบอก extension ของมะเร็งท่อน้ำดี โดย
ความแม่นยำของการทำนาย Longitudinal extension เท่ากับ
ร้อยละ 88 แต่ความแม่นยำของการบอก Vascular invasion
และ Lymph node involvement น้อยกว่า CT

Serum tumor marker

Tumor marker ที่ใช้ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี
น้ำดีเป็นประจำได้แก่ CA19-9(Carbohydrate antigen) และ
CEA (Carcinoembryonic antigen) เนื่องจาก tumor marker
ทั้งสองไม่มีตัวใดตัวหนึ่งมีความจำเพาะสูงมากพอที่ใช้
วินิจฉัยโรคได้จึงต้องพิจารณาพร้อมกับลักษณะอาการ และผล
ตรวจจริงสัวิทยา ค่า CA 19-9 อาจสูงผิดปกติได้ในภาวะ bil-
iary obstruction, cholangitis ค่าที่สูงมากโดยเฉพาะ >1000
หลังจากการระบายมักบ่งบอกภาวะ advance disease

Staging

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งท่อน้ำดีมีหลายระบบที่ได้รับ
ความนิยม และมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพคือการ
แบ่งตาม AJCC system (ตารางที่ 2) โดยในปี ค.ศ. 2009
มีการเปลี่ยนแปลงสำคัญในการจัดทำ 7th edition นั้นได้แยก
staging ของ Intrahepatic, Perihilar, และ Distal type ออก
จากกันเป็นครั้งแรก การแบ่งตาม AJCC system นั้นต้อง

ตารางที่ 2 AJCC TNM staging for Perihilar bile duct tumor (7th edition 2010)

Primary tumor (T)		Distant Metastasis (M)	
T0	No evidence of primary tumor	M0	No distant metastasis
Tis	Carcinoma in situ	M1	Distant metastasis
T1	Tumor confined to the bile duct, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue	Anatomic stage / Prognostic group	
T2a	Invades beyond the wall of the bile duct	Stage 0	Tis N0
T2b	Tumor invades adjacent hepatic parenchyma	M0Stage I	T1 N0
T3	Tumor invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery	M0Stage II	T2a-b N0
T4	Tumor invades any of the following: main portal vein or its branches bilaterally, common hepatic artery, bilateral second-order biliary radicals or unilateral second-order biliary radicals with contralateral portal vein or hepatic artery involvement	M0Stage IIIa	T3 N0 M0
Regional lymph node (N)		Stage IIIb	T1-3 N1
		M0Stage IVa	T4 N0-1 M0
N0	No regional lymph node metastasis	Stage IVb	AnyT N2
N1	Regional lymph node metastasis (including nodes along cystic duct, Hepatic artery, Portal vein)	M0	
N2	Metastasis to periaortic, Pericaval, Superior mesenteric artery, Celiac artery lymph nodes	AnyT AnyN M1	

ตารางที่ 3 T stage criteria for Perihilar cholangiocarcinoma⁷

T1	Tumor involving biliary confluence with or without unilateral extension to second-order biliary radicles
T2	Tumor involving biliary confluence with or without unilateral extension to second-order biliary radicles and ipsilateral portal vein involvement with or without ipsilateral hepatic lobar atrophy
T3	Tumor involving biliary confluence + bilateral extension to second-order biliary radicles or unilateral extension to second-order biliary radicles with contralateral portal vein involvement or unilateral extension to second-order biliary radicles with contralateral hepatic lobar atrophy or main or bilateral portal vein involvement

ใช้ข้อมูลจากการตรวจพยาธิวิทยาจึงไม่มีประโยชน์ในการเลือกและวางแผนการรักษา

ในปี ค.ศ. 2001 Jarnagin and Blumgart ได้เสนอ pre-operative T stage criteria (ตารางที่ 3) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ resectability โดย resectability rate T1 ร้อยละ 59, T2 ร้อยละ 31 และ T3 ร้อยละ 0 จากการศึกษาเดียวกันนี้ได้เสนอ Criteria of unresectability (ตารางที่ 4) เป็นเกณฑ์ว่าไม่สามารถผ่าตัดรักษาได้ด้วย⁷

ต่อจากนั้นการผ่าตัดรักษา Perihilar cholangiocarcinoma ได้พัฒนาขึ้นเรื่อยๆ สามารถตัดต่อเส้นเลือด portal vein และ hepatic artery ได้ มีการเตรียมผู้ป่วยจนสามารถผ่าตัด Bismuth type IV tumor ได้ ปัจจุบัน Unresectable criteria ในหมวด local tumor factor นั้นไม่ใช่ข้อห้ามในการผ่าตัดอีกต่อไป

ในปี ค.ศ. 2013 Ebata และคณะ ได้เสนอว่า Bismuth IV tumor ไม่ควรอยู่ใน T4 ของ AJCC staging เนื่องจากส่วนหนึ่งผ่าตัดได้และหากผ่าตัดได้ผลการรักษาจะเท่ากับ Bismuth type อื่นๆ และพบว่า Nodal metastasis นั้น poor prognosis มากกว่า T4 จึงจัด N1 ให้เป็น stage IVa¹

Treatment Options

การผ่าตัดเอามะเร็งออกเป็นทางเลือกเดียวที่มีโอกาสหายขาดมากที่สุด ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้การรักษาแบบประคับประคองผู้ป่วยจะมี median survival time ประมาณ 3-4 เดือนเท่านั้น^{8,9} การเลือกแผนการรักษาควรให้ความสำคัญกับ Curative resection เป็นอันดับแรก

Liver reserve estimation and Portal vein embolization (PVE)

การทำ PVE เริ่มใช้โดย Makuuchi ปี ค.ศ. 1990¹⁰ ทำในข้างที่ต้องตัดมีหลักการเพื่อให้เกิด compensatory hypertrophy ของตับที่เหลือเพื่อลดการเกิด liver failure ผู้ป่วยที่จะผ่าตัดต้องมีการทำงานของตับที่ดี Child-Pugh score หลังจากการ drainage ต้องน้อยกว่า 6 คะแนนและไม่มี portal hypertension

ผู้ป่วยที่ไม่มี jaundice การตรวจ ICG R15 มากกว่าร้อยละ 10 แสดงถึงการทำงานของตับที่ดี ควรตรวจ CT volumetric เพื่อคำนวณ liver volume หากสัดส่วน volume

ตารางที่ 4 Criteria for unresectability⁷

Patient factors

- Medically unfit or otherwise unable to tolerate a major operation
- Hepatic cirrhosis

Local tumor-related factors

- Tumor extension to secondary biliary radicles bilaterally
- Encasement or occlusion of the main portal vein proximal to its bifurcation
- Atrophy of one hepatic lobe with contralateral portal vein branch encasement or occlusion
- Atrophy of one hepatic lobe with contralateral tumor extension to secondary biliary radicles
- Unilateral tumor extension to secondary biliary radicles with contralateral portal vein branch encasement or occlusion

Metastatic disease

- Histological proven metastases to lymph nodes beyond the hepatoduodenal ligament
- Lung, liver, or peritoneal metastasis

ที่เหลือเทียบกับตัวทั้งหมด >ร้อยละ 40 สามารถผ่าตัดได้เลย แต่ถ้าน้อยกว่าแนะนำให้ทำ PVE ผู้ป่วยที่มี jaundice หรือ ICG R15 >ร้อยละ 10 indication ในการทำ PVE คือ liver volume เหลือน้อยกว่าร้อยละ 50¹¹

Preoperative biliary drainage

ปกติเราทำ Biliary drainage ในผู้ป่วยทุกรายที่มีระดับ Total bilirubin > 3 mg/dl โดยทำในตับข้างที่ไม่ได้ตัดเพื่อลดอาการตัวเหลือง ตีตเชื้อ โภชนาการและสุขภาพจิตดีขึ้นก่อน ผ่าตัด และมีการศึกษาพบว่าลดอัตราการเกิด liver failure ในกรณีที่ liver remnant volume น้อยกว่า ร้อยละ 30 และลด mortality rate หลังการทำ right hepatectomy ถ้า pre-operative total bilirubin < 3 mg/dl^{12, 13} ปัจจุบันสามารถทำได้ทั้งทาง Percutaneous biliary drainage (PTBD) หรือ Endoscopic nasobiliary drainage ซึ่งมีข้อดีข้อเสียต่างกัน

การผ่าตัดและผลการรักษา

การผ่าตัดรักษา Perihilar cholangiocarcinoma ประกอบด้วย extrahepatic bile duct resection, regional lymphadenectomy, caudate lobectomy และ major hepatectomy

การทำ hepatectomy นั้นขึ้นกับตำแหน่งและ extension ของ tumor ใน Bismuth type I, II, IIIa ต้องทำ right hepatectomy เนื่องจาก left hepatic duct ยาวสามารถเหลือ margin ได้มากกว่า ส่วนใน Bismuth type IIIb ต้องทำ left hepatectomy และ Bismuth type IV นั้นขึ้นกับว่าเหลือ margin ข้างไหนมากกว่าให้ตัดด้านตรงข้ามเพื่อให้ได้ histological negative margin(R0)

ในกรณีที่ tumor ลุกลามไปยัง portal vein เป็นข้อบ่งชี้สำหรับการทำ portal vein resection and reconstruction ส่วน tumor ที่ลุกลามไปยัง hepatic artery การตัดต่อ hepatic artery เดิมมีผลที่ไม่ดีแต่ปัจจุบัน combined hepatic artery resection มี mortality ประมาณร้อยละ 2 ไม่ได้มากกว่าการทำ hepatectomy ทั่วไปและยังเพิ่มโอกาสจึงแนะนำให้ทำเพื่อให้ได้ negative margin¹⁴ นอกจากนี้การทำ pancreaticoduodenectomy ร่วมกับ hepatectomy ก็เป็น standard procedure สำหรับ perihilar tumor ที่ลุกลามถึง distal common bile duct หรือมี lymph node metastasis แข็งแรงบริเวณ distal common bile duct¹⁵

ผลการผ่าตัด curative resection ใน perihilar cholangiocarcinoma ที่มีการศึกษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ในช่วงปี ค.ศ. 2006 -2011 มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 2 และ 5-year

survival rate รวมทุกระยะร้อยละ 20.6 และ prognosis ดีที่สุดในกลุ่มที่ได้ histological negative margin ร่วมกับไม่มี lymph node metastasis มี 5-year survival rate ถึงร้อยละ 47 good prognostic factor ได้แก่ Negative lymph node metastasis, R0 resection และ papillary histology ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาจากสถาบันอื่น ๆ ในโลก¹⁶⁻²⁰

Liver transplantation ตามทฤษฎีแล้วน่าจะเป็นการรักษาที่ดีที่สุดเนื่องจากการตัดที่ได้ margin กว้างที่สุดที่เป็นไปได้ แต่ในปี ค.ศ. 2000 มีการทำ Liver transplantation ใน unresectable cholangiocarcinoma 207 ราย ผลได้ว่า 5-year survival rate ร้อยละ 23 recurrent ร้อยละ 51 และในจำนวนที่ recurrent นั้น ร้อยละ 84 recurrent ภายใน 2 ปี²¹ ต่อมาในปี ค.ศ. 2010 Mayo clinic รายงานความสำเร็จของการทำ liver transplant with neoadjuvant chemoradiation ใน unresectable, Node negative perihilar cholangiocarcinoma ได้ 5-year survival rate ร้อยละ 63²² แต่เกณฑ์ unresectable ของ Mayo group นั้นส่วนใหญ่สามารถผ่าตัดได้ในปัจจุบัน ได้ผลการรักษาใกล้เคียงกันและไม่ต้องยุ่งยากในการทำ transplantation แนวคิดนี้จึงไม่ได้นำมาใช้ในประเทศทางเอเชียรวมถึงประเทศไทยด้วย

บรรณานุกรม

1. Ebata T, Kosuge T, Hirano S, Unno M, Yamamoto M, Miyazaki M, et al. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. The British journal of surgery. 2014; 101: 79-88.
2. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. Hepatology 2011; 54: 173-84.
3. Klatskin G. Adenocarcinoma of the Hepatic Duct at Its Bifurcation within the Porta Hepatis. An Unusual Tumor with Distinctive Clinical and Pathological Features. The American journal of medicine. 1965; 38: 241-56.
4. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surgery, gynecology & obstetrics. 1975; 140: 170-8.
5. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. Annals of surgery. 1996; 224: 463-73; discussion 73-5.
6. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. World journal of gastroenterology : WJG. 2009; 15: 4240-62.
7. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BJ, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. Annals of surgery. 2001; 234: 507-17; discussion 17-9.

8. Yang LC, Shi HY, Huang JW, Lee KT. Biliary stenting for unresectable cholangiocarcinoma: A population-based study of long-term outcomes and hospital costs in Taiwan. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2015; 31: 370-6.
9. Connor S, Barron E, Redhead DN, Ireland H, Madhavan KK, Parks RW, et al. Palliation for suspected unresectable hilar cholangiocarcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2007; 33: 341-5.
10. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-7.
11. Seyama Y, Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2007; 13: 1505-15.
12. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *The British journal of surgery* 2013; 100: 274-83.
13. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, Zhao B, Guo P, Liu F, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2009; 11: 445-51.
14. Nagino M, Nimura Y, Nishio H, Ebata T, Igami T, Matsushita M, et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases. *Annals of surgery* 2010; 252: 115-23.
15. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y, et al. Hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma: a single-center review of 85 consecutive patients. *Annals of surgery* 2012; 256: 297-305.
16. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Annals of surgery* 2013; 258: 129-40.
17. Hirano S, Kondo S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K, et al. Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: a special reference to postoperative morbidity and mortality. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 2010; 17: 455-62.
18. Paik KY, Choi DW, Chung JC, Kang KT, Kim SB. Improved survival following right trisectionectomy with caudate lobectomy without operative mortality: surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2008; 12: 1268-74.
19. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, Been MJ, Cho CS, Mahvi DM, et al. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Annals of surgery.* 2008; 248: 273-9.
20. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Annals of surgery* 2007; 245: 755-62.
21. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 69: 1633-7.
22. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2010; 23: 692-7.

