

Radicalidad en la cirugía del colangiocarcinoma hiliar (tumor de Klatskin)

Emilio Ramos Rubio

Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Resumen

La supervivencia prolongada de los pacientes con colangiocarcinoma hiliar sólo puede ser lograda mediante la resección completa del tumor. No hay supervivientes a largo plazo cuando se observa infiltración microscópica de los márgenes de resección. Por otra parte, el colangiocarcinoma hiliar parece tener poca tendencia a diseminarse a distancia, mientras que con el tratamiento adyuvante postoperatorio no se ha demostrado claramente un beneficio clínico. Se debe considerar estas evidencias argumentos para realizar resecciones amplias. Con objeto de lograr resecciones R0, en los últimos años se ha incrementado el número de hepatectomías mayores, lo cual se ha asociado a una mayor resecabilidad y mejores resultados. Se recomienda la resección simultánea del lóbulo caudado, ya que es un lugar frecuente de recidiva tumoral. El estudio mediante biopsias por congelación de los márgenes de resección del conducto biliar debe ser realizado de manera sistemática. Sin embargo, no siempre es posible ampliar la resección en caso de invasión en el margen de sección proximal.

La invasión macroscópica de la vena porta tiene un impacto negativo en la supervivencia. Sin embargo, no debe ser una contraindicación para la cirugía. La realización de una hepatectomía con resección venosa puede ofrecer supervivencias prolongadas en algunos pacientes con tumores avanzados.

La incidencia de invasión linfática en las piezas de resección se presenta en un 30-50% de los casos y hay correlación entre la invasión del tumor primario y la afección ganglionar. Las metástasis linfáticas del colangiocarcinoma hiliar se extienden en primer lugar a los ganglios pericoledocales y después hacia la región posterior de la cabeza del páncreas, la vena por-

ta y la arteria hepática común. La linfadenectomía habitual debe incluir todas esas áreas. Sólo la afección de los ganglios del tronco celíaco, la arteria mesentérica superior y los paraaórticos contraindica la resección del tumor. La supervivencia se relaciona estrechamente con la extensión de la invasión linfática.

La aplicación de la denominada técnica *no-touch*, que se basa en la realización de una triseccionectomía derecha junto con la resección de la vena porta, ha sido propuesta como el procedimiento quirúrgico de elección para una cirugía más radical y para prevenir la diseminación intraoperatoria de células tumorales.

Palabras clave: Colangiocarcinoma hiliar. Tumor de Klatskin. Tratamiento quirúrgico.

RADICAL SURGERY FOR HILAR COLANGIOCARCINOMA (KLATSKIN TUMOR)

In patients with hilar cholangiocarcinoma, long-term survival critically depends on complete tumor resection. Indeed, there are no long-term survivors with positive resection margins. Furthermore, hilar cholangiocarcinoma seems to have a low propensity for distant metastases and adjuvant therapy after surgery has not been shown to have clear clinical benefits. This evidence should be regarded as arguments for extended resections.

The question remains of how to achieve an R0 resection. In the last few years greater use of major hepatectomy has increased resectability and has improved long-term results. Concomitant resection of the caudate lobe is recommended as this site is a prime area of local recurrence. Frozen sections should be routinely used to assess the remnant proximal and distal ductal stumps. However, if the proximal remnant is positive, additional ductal resection at the separating limits is not always feasible.

Gross portal vein invasion has a negative impact on survival, but should not be a contraindication to resection. Hepatectomy with portal vein resection can offer long-term survival in some patients with advanced hilar cholangiocarcinoma.

Correspondencia: Dr. E. Ramos.
Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario de Bellvitge.
Avda. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat.
Barcelona. España.
Correo electrónico: eramos@csub.scs.es

Manuscrito recibido el 4-12-2006 y aceptado el 11-12-2006.

The incidence of nodal involvement in resected specimens has been reported to range from 30% to more than 50% and there is a correlation between primary tumor extension and nodal involvement. Lymphatic metastases from hilar cholangiocarcinoma appear to spread first to pericholedochal nodes in the hepatoduodenal ligament and then to spread widely toward the posteriorsuperior area around the pancreatic head, portal vein and common hepatic artery. Routine lymphadenectomy should include all these areas. The only factors precluding resection are involvement of celiac, superior mesenteric or para-aortic tumoral nodes. Survival is closely associated with the extent of nodal involvement.

The no-touch technique including right trisegmentectomy combined with portal vein resection has been proposed as the surgical procedure of choice for a more radical approach, and as a measure to prevent dissemination of tumor cells during surgery.

Key words: *Hilar cholangiocarcinoma. Klatskin tumor. Surgery.*

Introducción

La cirugía radical tiene como objetivo la extirpación completa de un tumor prestando atención no sólo a la porción visible, sino también a las vías de diseminación potenciales, con objeto de incluirlas en la exéresis. Cuando un tumor sobrepasa ciertos límites en su progresión, la cirugía radical es imposible o deja de ser beneficiosa. Por lo tanto, para planificar una estrategia de cirugía radical es necesario conocer bien las vías de progresión del tumor que estemos tratando y también los límites que la contraindican.

No hay que olvidar que este tipo de cirugía entraña generalmente una mayor dificultad técnica, lo cual es especialmente cierto en la región del hilio hepático, donde se ubican los tumores de Klatskin. La mayor dificultad técnica, unida a las características de los pacientes que presentan esta afección, tiene como consecuencia lógica un incremento en el riesgo de mortalidad o complicaciones postoperatorias. Por lo tanto, la práctica sistemática de cirugía radical en el tratamiento del tumor de Klatskin debe estar justificada por sus resultados. Sin embargo, al revisar la literatura reciente, encontramos que el número de pacientes incluidos en cada serie publicada no es muy elevado y que en ningún caso hay estudios controlados. Por lo tanto, la calidad de las evidencias de que se dispone es baja y, en consecuencia, todas pueden ser cuestionables.

Justificación de la cirugía radical

La cirugía radical que actualmente se realiza en el tratamiento del tumor de Klatskin tiene su justificación, a pesar de la morbimortalidad que puede conllevar, en las siguientes evidencias:

1. En los resultados publicados los últimos años se aprecia que, en relación con un incremento de la "agresi-

vidad" quirúrgica, se ha producido un aumento en el porcentaje de resecciones R0 y una mejoría en la supervivencia respecto a los resultados logrados en series históricas^{1,2}. Con aumento de la "agresividad" quirúrgica nos referimos esencialmente a una mayor frecuencia y/o amplitud de las resecciones hepáticas y vasculares.

2. Prácticamente ningún paciente con márgenes de resección afectados sobrevive a largo plazo³. En la serie del Memorial Sloan-Kettering Center⁴, la supervivencia media de los pacientes con margen de resección positivo fue similar a la de los pacientes que se consideró irresecables durante una laparotomía. De esta observación puede deducirse que sólo la cirugía con intención radical está indicada en esta enfermedad³. Los procedimientos angiorradiológicos han sustituido a la cirugía paliativa y no tiene cabida en el tratamiento la cirugía para reducción de masa tumoral. Algunas series publicadas han demostrado que las resecciones R1 obtienen algunas "ventajas marginales" sobre la paliación "radiológica" en cuanto a supervivencia y bienestar. Sin embargo, estos datos tienen un nivel de evidencia bajo y actualmente no se puede recomendar la paliación quirúrgica.

3. Tradicionalmente se ha considerado que el colangiocarcinoma hiliar es un tumor de crecimiento lento y con escasa tendencia a diseminarse a distancia. Sin embargo, en algunas series⁴ hasta el 30% de los pacientes presenta diseminación a distancia en el momento del diagnóstico y en otro 30% se diagnostica enfermedad metastásica insospechada en el momento de la laparotomía. Sin embargo, es igualmente cierto que la localización de la recidiva tumoral después de la resección de un tumor de Klatskin es en muchos casos local, mientras que con otros tumores de la vía biliar, como el carcinoma de vesícula, la recidiva suele presentarse a distancia del tumor primario⁵. Por lo tanto, se debe hacer los mayores esfuerzos para lograr una resección radical.

4. Finalmente, aunque los resultados publicados no siempre son coincidentes⁶⁻⁸, la eficacia de la terapias adyuvantes no se ha demostrado claramente después de resecciones R0 ni después de resecciones con afección microscópica de los márgenes de resección. En consecuencia, las posibilidades de supervivencia a largo plazo descansan fundamentalmente en la cirugía.

Fundamentos y estrategia para la cirugía radical en el tumor de Klatskin

Progresión local

El colangiocarcinoma hiliar crece infiltrando la pared del conducto biliar en sentido tanto distal como proximal, y puede llegar a afectar al colédoco intrapancreático y/o los conductos biliares intrahepáticos. Es frecuente que haya una extensión submucosa que puede llegar a sobrepasar hasta en 1-2 cm la anomalía radiológica⁹. Por otra parte, una elevada frecuencia de infiltración perineural facilita la progresión local del tumor. Todo ello explica que la estadificación preoperatoria sea correcta sólo en un 80-85% de los casos¹⁰ y que la exploración intraoperatoria a menudo tenga dificultades importantes para establecer los límites del tumor¹¹.

La estrategia quirúrgica necesaria para lograr un margen de resección distal libre de tumor consiste en realizar la sección de la vía biliar a nivel del borde superior del páncreas, y es obligado estudiar el margen mediante una biopsia peroperatoria. Si la biopsia es positiva, se debe ampliar la resección al colédoco intrapancreático; en casos seleccionados puede estar indicada una duodeno-pancreatectomía cefálica.

En lo que se refiere al margen proximal, actualmente puede afirmarse que los resultados de supervivencia mejoran cuando a la resección de la vía biliar se asocia una hepatectomía, incluso en pacientes con tumores de tipos I y II de la clasificación de Bismuth^{4,12}. En la serie publicada por Jarnagin et al⁴ en 2001, la supervivencia a los 5 años fue del 37% cuando se realizó una resección hepática (un 84% de resecciones R0) y del 0% en los pacientes en los que sólo se llevó a cabo una escisión de la vía biliar (un 56% de resecciones R0). Los mejores resultados se obtienen con una hemihepatectomía derecha¹². Posiblemente ello se deba a que esta técnica quirúrgica facilita la resección en bloque del tumor y los tejidos circundantes y, por lo tanto, incrementa la radicalidad. En la serie de Neuhaus et al¹³, los peores resultados después de una hepatectomía "curativa" se obtuvieron en pacientes sometidos a una hemihepatectomía izquierda¹³. En una hemihepatectomía izquierda, las maniobras que se debe realizar para liberar las estructuras vasculares podrían causar una diseminación local de células tumorales. El análisis de las recidivas después de una resección R0 con hepatectomía muestra una disminución en la frecuencia de recidivas locales, pero se incrementa el número de recidivas en forma de diseminación peritoneal¹². Este dato refuerza la hipótesis del implante de células tumorales liberadas durante la disección. Una resección en bloque que incluya las estructuras vasculares vecinas, sin maniobras de separación, podría evitar esta causa de recidiva¹².

La hepatectomía debe incluir el lóbulo caudado. Los conductos de drenaje biliar de esta zona del hígado desembocan en ambos conductos hepáticos. Como consecuencia de esta estrecha relación anatómica, el lóbulo caudado resulta afectado con frecuencia por la extensión del colangiocarcinoma hiliar, por lo que es asiento frecuente de recidivas tumorales cuando no se lo incluye en la pieza de resección. Sin embargo, como sucede con otras "evidencias" relacionadas con el tratamiento del tumor de Klatskin, no hay estudios controlados que avalen esta recomendación^{3,9,13}.

La realización de una biopsia peroperatoria del margen de resección biliar en el remanente hepático es un gesto habitual para la mayoría de los cirujanos. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la biopsia por congelación a menudo no es concluyente y que la ampliación de la resección, en caso de que la biopsia sea positiva, con frecuencia no es posible¹². Todo ello explica que las biopsias peroperatorias en esta localización tengan poca rentabilidad.

Otra forma de progresión local se debe al crecimiento radial del tumor, que así puede llegar a infiltrar las estructuras vasculares vecinas (porta principal o bifurcación portal y arteria hepática). La afeción de la arteria hepática derecha es más frecuente que la de la izquierda por

su mayor proximidad a la bifurcación biliar. La infiltración arterial homolateral a la resección hepática que se va a realizar no representa un inconveniente para la cirugía, pero cuando la afeción es contralateral constituye un motivo para la contraindicación del tratamiento quirúrgico.

La afeción portal se presenta en un 20-30% de las resecciones R0 y su identificación preoperatoria se logra con una precisión del 85%¹⁰ (valor predictivo positivo, 91%; valor predictivo negativo, 80%). En la experiencia de la Universidad de Nagoya¹⁴, en aproximadamente un tercio de los pacientes a quienes se reseca la vena porta por aparente infiltración, ésta no se demuestra histológicamente. Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes había una infiltración tumoral adyacente a la vena y, por lo tanto, sin resección venosa el margen hubiera sido positivo. Por otra parte, la resección vascular no se asoció a un incremento significativo de la morbimortalidad.

A la vista de estos resultados y dadas las limitaciones de la valoración preoperatoria e intraoperatoria de la posible infiltración de la vena porta, debe recomendarse la resección vascular siempre que se encuentre dificultades para liberarla del tumor.

La invasión microscópica de la vena porta no parece influir en la supervivencia cuando se realiza una resección vascular, pero la invasión macroscópica sí que tiene repercusiones negativas en la supervivencia. A pesar de ello la resección puede mejorar la supervivencia de algunos pacientes cuando se logra una resección R0.

Diseminación linfática

La diseminación ganglionar del colangiocarcinoma hiliar es relativamente frecuente. Se observa en un 20-50%⁴ de los casos tras una resección R0, y hay una correlación clara con la extensión primaria. Para tumores pT2 suele ser cercana al 10% y para pT3 llega al 60%¹⁵. El conocimiento de las vías de diseminación linfática es primordial para determinar la extensión de la linfadenectomía que se debe llevar a cabo en una cirugía radical. El drenaje linfático de los tumores de la bifurcación biliar es diferente del de los tumores de la vesícula o de los colangiocarcinomas distales. Nimura publicó en el año 2001 los datos obtenidos de 110 pacientes intervenidos por colangiocarcinoma hiliar en los que se realizó de manera sistemática una disección regional y paraaórtica. En los resultados de ese estudio se aprecia que la afeción de ganglios pericoledocales, entre los que se incluye el ganglio cístico, es la más frecuente. Estos ganglios son estaciones clave en la diseminación linfática hacia otros ganglios más distantes. La linfa llega a los ganglios pericoledocales y luego se difunde hacia los pancreatoduodenales posteriores, retroportales y de la arteria hepática común. La afeción de ganglios celíacos y de los de la arteria mesentérica superior fue poco frecuente y se asoció siempre a la invasión de los ganglios paraaórticos. Por lo tanto, los ganglios celíacos y mesentéricos deben ser considerados como ganglios lejanos del colangiocarcinoma hiliar, con las implicaciones pronósticas que ello comporta. En el estudio de Nimura se demuestra también una incidencia relativamente alta (19/110; 17%)

de afección macroscópica o microscópica de los ganglios paraaórticos, pero menos frecuente que en el carcinoma de vesícula. En ningún caso se trataba de *skip metastasis*, ya que en los 19 pacientes se apreció afección de ganglios regionales. Sin embargo, sí que es posible la afección de los ganglios paraaórticos en ausencia de invasión de los ganglios pancreáticos posteriores o de la arteria hepática común, lo que indica una vía directa desde el ligamento hepatoduodenal.

Basándonos en los datos aportados, la cirugía radical del colangiocarcinoma hiliar debe incluir una linfadenectomía en bloque del hilio hepático con los ganglios retroportales y los de la arteria hepática común. Las adenopatías tumorales en estas regiones no contraindican la resección, aunque en la mayor parte de las series publicadas empeora el pronóstico, a pesar de lo cual es posible obtener supervivencias a largo plazo. La afección de los ganglios del tronco celíaco (TC) y de la arteria mesentérica superior (AMS) es poco frecuente y siempre tiene relación con la afección de los ganglios paraaórticos, por lo que se descarta su extirpación sistemática. La afección macroscópica de los ganglios paraaórticos, el TC o la AMS se debe considerar una contraindicación para la cirugía. En algunos casos, especialmente si el tumor es localmente avanzado, es posible la invasión microscópica de los ganglios paraaórticos, lo que podría explicar en parte los fracasos de la cirugía radical.

La linfadenectomía descrita puede ser beneficiosa no sólo para los pacientes que finalmente presentan infiltración ganglionar en el estudio histológico, sino también para los casos N0. El 24% de los pacientes clasificados como pN0 presentan micrometástasis en ganglios regionales cuando se realizan estudios de inmunohistoquímica. A pesar de ello, estos pacientes no presentan peor pronóstico que el resto de los casos pN0 cuando se realiza la linfadenectomía de manera habitual¹⁶.

No-touch technique

Por las evidencias mencionadas, la cirugía oncológica ideal del colangiocarcinoma hiliar debería basarse en la obtención de márgenes amplios y en la aplicación de la técnica *no-touch*, que trata de evitar la disección de estructuras anatómicas en la vecindad del tumor. Estos objetivos sólo pueden ser logrados mediante resecciones hepáticas derechas asociadas a la extirpación en bloque de la bifurcación de la vena porta.

Descripción de la técnica

En el curso de la disección del hilio, la arteria hepática derecha es seccionada cerca de su origen en la arteria hepática propia, mientras que la arteria hepática izquierda que se debe conservar suele encontrarse alejada del tumor. Una vez seccionada la porta principal y el origen de la rama izquierda de la vena porta, es posible realizar una anastomosis terminoterminal entre los cabos venosos, con lo que se evita tener que separar el tumor de la bifurcación portal. La sección del parénquima se realiza en el límite entre el sector lateral izquierdo y el segmento

IV, lo que resulta en una menor superficie de sección hepática. La variabilidad anatómica biliar en esta zona es menor que en el lado derecho, por lo que el número de "bocas" biliares para anastomosar suele ser reducido. Finalmente, otro factor que favorece la radicalidad con esta técnica es la distancia que hay entre la bifurcación biliar principal y las ramificaciones segmentarias II y III, que puede llegar a ser de 5 cm. En el lado derecho suele medir menos de 1 cm.

Con esta estrategia quirúrgica, Neuhaus et al¹¹ han obtenido una supervivencia a los 5 años, con resecciones R0, del 72%, mientras que sin resección portal concomitante fue del 52%. Estos resultados se comparan favorablemente con los obtenidos mediante hemihepatectomías derechas e izquierdas, que fueron respectivamente del 23 y el 18%. Estos resultados indican que extendiendo los márgenes de resección más allá de los límites que habitualmente se logran en una hemihepatectomía derecha se incrementa la radicalidad. Naturalmente, la aplicación de esta técnica quirúrgica representa un riesgo elevado de insuficiencia hepática postoperatoria, por lo que debe asociarse casi sistemáticamente el drenaje biliar y la embolización portal.

La técnica *no-touch* en el tratamiento quirúrgico no ha tenido una gran difusión y otros autores como Hemming et al⁹ no encontraron ventajas en términos de supervivencia al asociar la resección de la bifurcación portal a la hemihepatectomía derecha extendida, por lo que consideran que no se debe realizarla necesariamente de manera sistemática.

Contraindicaciones para la cirugía

El tratamiento quirúrgico del colangiocarcinoma hiliar sólo está indicado cuando se considera posible la resección R0 manteniendo una función hepática suficiente para permitir la recuperación del paciente. Con esta premisa, aproximadamente un 30% de los pacientes con una colangiocarcinoma hiliar se presenta con enfermedad irreseccable. Del 70% restante, sólo el 50% es sometido finalmente a una resección con intención curativa⁹.

Las situaciones en las que se descarta la cirugía radical como consecuencia de la estadificación tumoral pueden sistematizarse de la siguiente forma: a) tumor tipo IV de Bismuth si la extensión es > 2 cm desde la bifurcación; b) infiltración de la porta principal de más de 2 cm de longitud; c) atrofia de un hemihígado con invasión vascular contralateral; d) atrofia de un hemihígado con invasión biliar contralateral hasta las ramificaciones segmentarias; e) invasión de ramas biliares segmentarias en un hemihígado e invasión vascular contralateral; f) metástasis a distancia, y g) afección ganglionar del tronco celíaco, la arteria mesentérica superior o la paraaórtica.

Conclusiones

La única posibilidad de curación en pacientes con colangiocarcinoma hiliar está en el tratamiento quirúrgico. Gracias a la experiencia acumulada en los últimos años, la estrategia más adecuada para realizar una cirugía ra-

dical ha sido bien descrita y, como consecuencia, los resultados de supervivencia tras ella han mejorado. Desgraciadamente, sólo un pequeño porcentaje de pacientes puede beneficiarse de este tratamiento. Por otra parte, es poco probable que en un futuro inmediato sea posible obtener nuevas mejoras significativas en los resultados de supervivencia, dada la falta de un tratamiento adyuvante eficaz.

Bibliografía

- Dinant S, Gerhards MF, Rauws EAJ, Busch ORC, Gouma DJ, Van Gulik TM. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor). *Ann Surg Oncol*. 2006;13:872-80.
- Zhang BH, Cheng QB, Luo XJ, Zhang YJ, Jiang XQ, Zhang BH, et al. Surgical therapy for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 198 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5:278-80.
- Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley D, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2005;241:693-702.
- Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz J, et al. Staging, respectability, and outcome in 255 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2001;4:507-19.
- Jarnagin WR, Ruo L, Little SA, Klimstra D, D'Angelica M, DeMatteo RP, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma. Implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer*. 2003;98:1689-700.
- Sagawa N, Kondo S, Morikawa T, Okushiba S, Katoh H. Effectiveness of radiation therapy after surgery for hilar cholangiocarcinoma. *Surg Today*. 2005;35:548-52.
- Stein DE, Heron DE, Rosato EL, Topham AK. Positive microscopic margins alter outcome in lymph node-negative cholangiocarcinoma when resection is combined with adjuvant radiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2005;28:21-3.
- Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004;24:189-99.
- Clary B, Jarnagin W, Pitt H, Gores G, Busuttil R, Pappas T. Hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2004;8:298-302.
- Lee HY, Kim SH, Lee JM, Kim SW, Jang JY, Han JK, et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: Combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology*. 2006;239:113-21.
- Neuhaus P, Jonas S, Settmacher U, Thelen A, Benckert C, Lopez-Hänninen E, et al. Surgical management of proximal bile duct cancer: Extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388:194-200.
- Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, Morikawa T, et al. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins. Results of a prospective study. *Ann Surg*. 2004;240:95-101.
- Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1999;23:808-19.
- Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma. Audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg*. 2003;238:720-7.
- Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: Audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg*. 2001;233:385-92.
- Tojima Y, Nagino M, Ebata T, Uesaka K, Kamiya J, Nimura Y. Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with otherwise node-negative hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2007;237:2:201-7.