

❖ **CÁNCER DE VÍAS BILIARES, VESÍCULA BILIAR, CONDUCTOS BILIARES PRINCIPALES, AMPOLLA DE VATER**

Dra Alejandra Llontop (Médica Anátomo- patóloga)

Dr Mariano Dioca (Médico Oncólogo)

Dr Pablo Sánchez (Médico Cirujano)

Dra Carolina Tinetti (Especialista en Diagnóstico por Imágenes)

• **CONSIDERACIONES GENERALES**

En la Argentina, la tasa anual promedio de mortalidad por cáncer de vesícula biliar y vías biliares fue de 2,4/100.000 en los varones y de 3,7/100.000 en las mujeres.

Las tasas de incidencia de estos tumores primarios de hígado (ajustadas por edad y expresadas como casos nuevos por año por cada 100.000 individuos) son: Córdoba Capital: 3,6 para varones y 3,8 para mujeres; para la provincia de Entre Ríos 2,0 y 2,8 y para la provincia de Mendoza 3,1 y 4,2 respectivamente. (Fuente: Incidencia de Cáncer en Argentina entre 2003 y 2007)

La cirugía es la única modalidad terapéutica que puede ofrecer posibilidades de curación.

• **PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS**

Interrogatorio

Orientado a la investigación de antecedentes familiares, hábitos alimentarios y culturales, antecedentes de afecciones previas de las vías biliares.

Examen físico

Orientado a la detección de ictericia, masas palpables abdominales (en especial vesícula e hígado) y ascitis.

Laboratorio

Hemograma, glucemia, uremia, tiempo de protrombina y KPTT, examen completo de orina, hepatograma completo (incluye Fosfatasa alcalina y gamma-glutamyltranspeptidasa), proteínograma electroforético, antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa-fetoproteína y CA 19.9. (este último con 94% especificidad)

Diagnóstico por imágenes

Ayuda en el diagnóstico y la evaluación de la extensión de la enfermedad y su resecabilidad.

Opciones: TC de tórax; ecografía; TC multicorte trifásica con contraste oral y endovenoso; colangiorresonancia (CPRM), colangiografía transparietohepática (CPRE), angiorresonancia y ecodoppler portal (según el caso).

La TC y RM son útiles para caracterizar el tumor primario y su relación con vasos principales cercanos y el árbol biliar, así como también la presencia de lesiones satélite y compromiso ganglionar. En los pacientes donde no es posible realizar una CPRE o está contraindicada, la CPRM es la modalidad de elección para evaluar la obstrucción biliar y para el diagnóstico de colangiocarcinomas con una alta sensibilidad y especificidad.

El rol del PET/CT aún no está establecido, no obstante podría ser útil en la detección de metástasis en ganglios regionales y de enfermedad a distancia en pacientes con tumor primario potencialmente resecable.

- **CONSIDERACIONES ANATÓMICAS**

Las vías biliares extrahepáticas comprenden:

1. Vesícula biliar.
2. Conductos biliares principales (hepático derecho, izquierdo y común) y colédoco.
3. Ampolla de Vater.

ANATOMIA PATOLÓGICA

Carcinomas de vesícula biliar y Vía biliar extrahepática

Los tumores que se originan en el árbol biliar se clasifican en tres grandes grupos: intrahepáticos, perihiliares y distales. Los tumores perihiliares son aquellos que comprometen la bifurcación del ducto hepático o el árbol biliar extrahepático proximal al origen del conducto cístico; los tumores distales son aquellos que se originan entre la unión del conducto cístico biliar y la ampolla de vater. Los carcinomas del conducto cístico se incluyen en el protocolo de los carcinomas de vesícula biliar. Los tumores que se originan en la vía biliar intrahepática o ducto biliar perihiliar se clasifican y estadifican utilizando el protocolo de tumores de hígado o vía biliar perihiliar.

Carcinomas de vesícula biliar y Vía biliar extrahepática Clasificación histológica WHO

Tumores epiteliales

Lesiones premalignas

Adenoma

Adenoma tubular

Adenoma papilar

Adenoma tubulopapilar

Neoplasia intraepitelial biliar, grado 3 (BiIN-3)

Neoplasia papilar intraquística (vesícula biliar) o intraductal (vía biliar) con neoplasia intraepitelial de bajo grado o grado intermedio

Neoplasia papilar intraquística (vesícula biliar) o intraductal (vía biliar) con neoplasia intraepitelial de alto grado

Neoplasia mucinosa quística con neoplasia intraepitelial de bajo grado o intermedio

Carcinoma

Adenocarcinoma

Adenocarcinoma biliar

Adenocarcinoma, de tipo intestinal

Adenocarcinoma, de tipo foveolar gástrico

Adenocarcinoma mucinoso

Adenocarcinoma de células claras

Carcinoma de células en anillo de sello

Neoplasia papilar intraquística (vesícula biliar) o intraductal (vía biliar) con carcinoma invasor asociado

Neoplasia mucinosa quística con carcinoma invasor asociado

Carcinoma escamoso

Carcinoma indiferenciado

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma neuroendócrino de células grandes

Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas

Carcinoma neuroendócrino pobremente diferenciado

Carcinoma mixto adenoneuroendócrino

Carcinoide Globet cell

Carcinoide tubular

Tumores mesenquimáticos

Tumor de células granulares

Leiomioma

Leiomiosarcoma

Rabdomiosarcoma

Sarcoma de Kaposi

Linfomas

Tumores secundarios

El informe Anatomopatológico de los tumores de vesicular y conducto cístico debe contar con los siguientes elementos:

- Procedimiento:

- Sitio tumoral:

- Tamaño tumoral

- Tipo histológico

-Grado histológico: G1: bien diferenciado; G2: moderadamente diferenciado; G3: pobremente diferenciado;

-Extensión tumoral:

- Márgenes: no puede determinarse; no comprometidos por carcinoma invasor (distancia del carcinoma invasor al margen más cercano) o comprometidos por carcinoma invasor; margen del conducto cístico.

- Invasión vasculo-linfática (+-)

- Invasión perineural: (+-)

- Ganglios linfáticos regionales
- Hallazgos patológicos adicionales: adenoma/displasia; colelitiasis; colecistitis crónica o aguda; otros
- Estudios auxiliares

Estadificación patológica (pTNM)

✓ Tumor primario (pT)

- pTx No puede determinarse
- pTo No hay evidencias de tumor primario
- PTis Carcinoma in situ
- pT1: Tumor invade la lámina propia o capa muscular
- ___ pT1a: Tumor invade lamina propia
- ___ pT1b: Tumor invade la capa muscular
- ___ pT2: Tumor invade tejido conectivo perimuscular del lado peritonealizado, sin compromiso de la serosa (peritoneo visceral) o el tumor invade el tejido conectivo perimuscular del lado hepático, con o sin extensión al hígado
- ___ pT2a: Tumor invade tejido conectivo perimuscular del lado peritonealizado, sin compromiso de serosa (peritoneo visceral)
- ___ pT2b: Tumor invade el tejido conectivo perimuscular del lado hepático, con o sin extensión al hígado
- ___ pT3: Tumor perfora la serosa(peritoneo visceral) y/o directamente invade el hígado y/o un órgano adyacente o estructura, tales como estómago, duodeno, colon, páncreas, omento o conductos biliares extrahepáticos
- ___ pT4: Tumor invade vena porta o arteria hepática o invade dos o más órganos extrahepáticos o estructuras.

✓ Ganglios linfáticos regionales (pN)

- pNx No puede determinarse
- pNo Ausencia de metástasis
- pN1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
- pN2 Metástasis 4 o más ganglios linfáticos regionales
- No se hallaron ganglios o no fueron suministrados

✓ Número de ganglios examinados

- Especificar:
- Número no puede ser determinado
- Número de ganglios comprometidos
- Especificar:
- Número no puede ser determinado

✓ Metástasis a distancia (pM)

- No aplicable
- pM1: metástasis a distancia

El informe Anatomopatológico de los tumores de la vía biliar extrahepática distal debe contar con los siguientes elementos:

- Procedimiento

- Sitio tumoral
- Tamaño tumoral
- Tipo histológico
- Grado histológico
- Extensión tumoral
- Profundidad de la invasión
- Márgenes
- Invasión vasculo-linfática:
- Invasión perineural:
- Ganglios linfáticos regionales
- Hallazgos patológicos adicionales
- Estudios auxiliares

Estadificación patológica (pTNM)

✓ Tumor primario (pT)

-pTx No puede determinarse

-pTo No hay evidencias de tumor primario

pTis: Carcinoma in situ/high-grade dysplasia

___ pT1: Tumor invade la pared del ducto biliar con una profundidad menor a 5mm

___ pT2: Tumor invade la pared del ducto biliar con una profundidad de 5-12 mm

___ pT3: Tumor invade la pared del ducto biliar con una profundidad mayor a 12 mm

___ pT4: Tumor compromete el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior y/o arteria hepática común

-pNx No puede determinarse

-pNo Ausencia de metástasis

-pN1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales

-pN2 Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

✓ Metástasis a distancia (pM)

-No aplicable

-pM1: metástasis a distancia (4,5,6)

❖ VESÍCULA BILIAR

• CONSIDERACIONES GENERALES

Es el tumor más frecuente de la vía biliar. Constituye el 1% de los cánceres en general. En la Argentina ocupa el quinto lugar entre los del aparato digestivo. Es más frecuente en el sexo femenino. Su máxima incidencia se registra alrededor de los 65 años. La incidencia de carcinoma de la vesícula biliar en pacientes colecistectomizados es del 1%. Los pacientes con carcinoma de la vesícula biliar tienen litiasis biliar asociada

en el 90% de los casos. La vesícula “en porcelana” está asociada a alto riesgo de cáncer (10%) (7)

Microscópicamente el 94% son adenocarcinomas.

El diagnóstico es intraoperatorio en el 50% de los pacientes, postoperatorio en el 40% y preoperatorio sólo en el 10% restante. En la ecografía se distinguen tres patrones para cáncer vesicular: a) masa que reemplaza a la vesícula, b) engrosamiento de la pared vesicular mayor de 3 mm sin doble halo y c) masa endoluminal.

• ESTADIFICACIÓN

De acuerdo con la AJCC la estadificación TNM es la siguiente y se aplica solamente a los carcinomas, lo que debe ser confirmado histológicamente.

ESTADIFICACION TNM. Clasificación clínica (AJCC 8th)

Tumor primario (T).	
Tx	El tumor primario no pudo ser detectado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	El tumor invade la lámina propia o capa muscular
T1a	Tumor invade la lámina propia
T1b	Tumor invade la capa muscular
T2	Tumor invade el tejido conectivo perimuscular del lado peritoneal, sin compromiso de la serosa o el tumor invade el tejido conectivo perimuscular del lado hepático sin extensión al hígado. T2a: Tumor invade el tejido conectivo perimuscular del lado peritoneal, sin compromiso de la serosa T2b: tumor invade el tejido conectivo perimuscular del lado hepático sin extensión al hígado.
T3	El tumor perfora la serosa (peritoneo visceral) o invade directamente el hígado y/u otro órgano adyacente (estómago, duodeno, páncreas, colon, epiplón o vía biliar extrahepática)
T4	El tumor invade la vena porta o arteria hepática, o invade dos o más órganos o estructuras extrahepáticas

Ganglios linfáticos regionales (N).	
Nx	Ganglios linfáticos no pueden ser detectados
N0	No hay metástasis ganglionares
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M).	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

Estadio 0.	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2,	N0	M0
Estadio IIIA	T3,	N0	M0
Estadio IIIB	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4	Cualquier N0-1	M0
Estadio IVB	Cualquier T Cualquier T	Cualquier N2 Cualquier N	M0 M1

• TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

a) Tumores in situ y que sólo invaden la mucosa (T1a): la colecistectomía es suficiente.

b) Cuando existe invasión de la muscular o de la serosa (T1b – T2): hepatectomía de los segmentos IV b y V + linfadenectomía versus resección ampliada del lecho de colecistectomía + linfadenectomía es la indicación.

c) En caso de invasión del lecho hepático de hasta 2 cm de profundidad o invasión de un órgano adyacente (T3), depende de las comorbilidades del paciente y de la experiencia del equipo actuante en cirugía biliar compleja. Las opciones terapéuticas son resección hepática ampliada, involucrando órganos vecinos e incluso con duodenopancreatectomía cefálica (T4).

En la cirugía con intención curativa se deben explorar desde el inicio los ganglios N2 (periaórticos, pericava, mesentéricos, tronco celíaco) ya que de estar invadidos la linfadenectomía radical no ha demostrado hasta el momento mejoría en la sobrevida global, agregando mayor porcentaje de morbilidad. Por lo tanto, en todos los casos se debe contar con biopsia por congelación intraoperatoria. Si la vía biliar no está invadida, no es obligatoria su resección durante la linfadenectomía del pedículo. No existe

onsenso hasta la fecha que los sitios de punción de los trócares deban ser resecaados durante la hepatectomía en caso de tumores T1b y T2 con previa cirugía laparoscópica.

Cirugía Laparoscópica en Cáncer de Vesícula: en la actualidad han aparecido varias series publicadas referidas al tratamiento laparoscópico del cáncer de vesícula obteniendo buenos resultados en sobrevida y manteniendo los preceptos oncológicos. El tratamiento consiste en segmentectomía 4b + linfadenectomía del pedículo en tumores T1b, T2 y T3 realizados por vía laparoscópica. Sin embargo hasta el momento dicho abordaje no puede ser considerado un Gold Standard siendo necesarias la publicación de series prospectivas randomizadas con mayor número de pacientes (9,10,11)

❖ CONDUCTOS BILIARES PRINCIPALES

Los carcinomas de los conductos biliares principales son infrecuentes. Ocupan en la Argentina el sexto lugar entre los cánceres del aparato digestivo, detrás del recto, colon, páncreas, estómago y vesícula. Son más frecuentes en el varón que en la mujer. El grupo etario más afectado se ubica alrededor de los 60 años. Existen evidencias que sugieren que la incidencia real está aumentando.

La etiopatogenia es desconocida y no existe un vínculo convincente con la presencia de cálculos biliares. Hay estudios que sugieren una relación con la colitis ulcerosa. Se ha demostrado relación con la fibrosis hepática congénita, con la enfermedad de Caroli y con los quistes coledocianos.

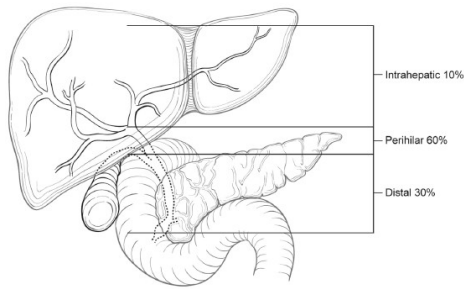
El 97% de los tumores son adenocarcinomas. No existen síntomas clínicos específicos en los estadios iniciales, aunque la ictericia se observa en más del 90% de los pacientes. La citología presenta un 40% de falsos negativos.

Entre el 40 y el 60% de los tumores de la vía biliar se localizan en el tercio superior y a éstos se los denominó Tumores de Klatskin desde 1965.

Desde el punto de vista anatómico Bismuth y Corlette clasifican los colangiocarcinomas en:

- Tipo I: invasión limitada al hepático común.
- Tipo II: el tumor llega hasta la confluencia.
- Tipo IIIa: incluye el conducto hepático derecho.
- Tipo IIIb: incluye en conducto hepático izquierdo.
- Tipo IV: llega a ambos conductos y ramas secundarias.

Esta clasificación no tiene en cuenta el grado de invasión vascular o de atrofia lobar que son importantes para determinar factibilidad de las resecciones.



Intrahepático 10% Perihiliar 60%
 Distal 30%

ESTADIFICACIÓN TNM. Clasificación clínica (AJCC 7th)

Conductos biliares principales

Tumor primario (T).	
Tx	El tumor primario no pudo ser detectado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confinado al conducto biliar con extensión hasta la capa muscular o tejido fibroso.
T2a	Tumor invade más allá de la pared del conducto biliar el tejido adiposo adyacente
T2b	Tumor que invade el parénquima hepático adyacente
T3:	Tumor invade porta derecha o izquierda, o la arteria hepática derecha o izquierda
T4	Tumor invade la vena porta, o sus dos ramas, o la arteria hepática común; o conductos hepáticos de orden secundario bilaterales; o conductos biliares de orden secundario unilateral asociado a invasión contralateral de vena porta o arteria hepática.

Ganglios linfáticos regionales (N).	
Nx	Ganglios linfáticos no pueden ser detectados
N0	No hay metástasis ganglionares
N1	Metástasis en ganglios regionales (incluye ganglioscístico, coledocianos, arteria hepática, y vena porta)
N2	Metástasis en ganglios periaórticos, pericava, arteria mesentérica superior y/o tronco celíaco.

Metástasis a distancia (M).	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2a-b	N0	M0
Estadio IIIA	T3	N0	M0
Estadio IIIB	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4	N0-1	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

a) Tercio superior (tumor de Klatskin), en todos los casos resección con margen oncológico de seguridad y linfadenectomía (previa eventual exploración laparoscópica en caso de sospecha de diseminación peritoneal). Las anastomosis biliodigestivas se efectúan con asa desfuncionalizada en Y de Roux. En pacientes ictericos es conveniente el drenaje percutáneo preoperatorio. Los drenajes biliares percutáneos se reservan como métodos paliativos en paciente irresecables o previo a la resección quirúrgica cuando los niveles de bilirrubina total superan los 10 mg%.

Tipo I: Resección y anastomosis biliodigestiva

Tipo II: Resección y anastomosis biliodigestiva en la que los conductos derecho e izquierdo se anastomosan por separado a una única asa ileal.

Tipo IIIa: Resección de vía biliar y hepatectomía derecha ampliada al segmento I. Previa embolización portal derecha para hipertrofia del parénquima remanente.

Tipo IIIb: Resección de vía biliar y hepatectomía izquierda incluyendo el segmento I.

La resección en los tumores de Klatskin Tipo IIIa y IIIb se recomienda realizarla con técnica de “non touch technique”. La misma consiste en abordaje y resección del tumor en block de la bifurcación biliar y vena porta conservando la arteria y posterior reconstrucción de vena porta y anastomosis hepaticoyeyunal. Esto evitaría resecciones R1, con mejores resultados de sobrevida a largo plazo y complicaciones aceptables. Se recomienda ser utilizada en centros de experiencia en cirugía hepatobiliar compleja.

Tipo IV (no resecable): Maniobras paliativas percutáneas: drenajes o stents.

b) Tercio medio (colédoco suprapancreático): Resección con margen oncológico de seguridad. Restablecimiento del flujo biliar mediante hepaticoyeyunostomía en Y de Roux.

c) Tercio inferior (porción intrapancreática del colédoco —tumores de la región periampular—): Duodenopancreatectomía cefálica.(12, 13, 14)

❖ **AMPOLLA DE VATER**

Es factible que estos tumores se originen en pequeños adenomas de la pared duodenal. En general son adenocarcinomas con una supervivencia mejor al resto de los periampulares una vez realizada la resección.

Los adenomas y adenocarcinomas de la ampolla tienen una mayor frecuencia en los individuos con poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Gardner.

En la clínica, la mayoría de los pacientes con adenocarcinoma de ampolla de Vater se presentan con ictericia y prurito.

● **PROTOCOLO PARA INFORME ANATOMOPATOLÓGICO**

- Procedimiento
- Sitio tumoral: Intra-ampular
 - + ___ desarrollado en una neoplasia papilar-tubular intra-ampular
 - + ___ Ductal-ampular (tipo pancreático-biliar)
- ___ Peri-ampular/ampular duodenal (desarrollado en la superficie duodenal de la papila)
- ___ intra ampular y periampular (tipo mixto)
- Tamaño tumoral
- Tipo histológico:
- Grado histológico
- Extensión tumoral

-Márgenes

-Invasión linfovascular

-Ganglios linfáticos regionales

ESTADIFICACIÓN TNM. Clasificación clínica (AJCC 8th)

T -Tumor primario	
Tx	El tumor primario no pudo ser detectado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	pT1a: Tumor limitado a la ampolla de Vater o al esfínter de Oddi pT1b: Tumor invade más allá del esfínter de Oddi (invasión periesfinteriana) y/o infiltra la mucosa duodenal
T2	Tumor invade la muscular propia duodenal
T3	pT3a: Tumor invade páncreas hasta 0,5 cm pT3b: Tumor infiltra más de 0,5 cm en el páncreas, o se extiende al tejido peripancreático o periduodenal o serosa duodenal sin compromiso del tronco celíaco o arteria mesentérica superior
T4	Tumor compromete el tronco celíaco, arteria mesentérica superior, y/o arteria hepática común, independientemente del tamaño

N - Ganglios linfáticos regionales	
Nx	Ganglios linfáticos no pueden ser detectados
N0	No hay metástasis ganglionares
N1	Metástasis en 1 a 3ganglios regionales N2: en 4 o más

- **Clasificación WHO del carcinoma ampular (2017)**

Adenocarcinoma (not otherwise characterized)

Adenocarcinoma, tipo pancreático-biliar

Adenocarcinoma, tipo intestinal

Adenocarcinoma invasor papilar

Carcinoma medular

Adenocarcinoma Mucinoso

Adenocarcinoma de células claras

Carcinoma de células en anillo de sello

Carcinoma Adenoescamoso

Carcinoma escamoso

Carcinoma hepatoide

Carcinoma neuroendócrino de alto grado

Carcinoma neuroendócrino de células grandes
 Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas
 Carcinoma indiferenciado
 Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclasto
 Carcinoma mixto adenoneuroendócrino

Los adenocarcinomas de tipo pancreaticobiliar son más agresivos comparados con el tipo intestinal. Debido a que la distinción morfológica puede ser dificultosa, la inmunohistoquímica ha ayudado a esta distinción (intestinal vs. Pancreaticobiliar), en tanto que la misma puede ayudar en la elección de la terapia adyuvante. Los tumores de tipo Intestinal son típicamente positivos para CK20 o CDX2 o MUC2 con negatividad para MUC1, o son positivos para CK20, CDX2, y MUC2, independientemente de la tinción para MUC1. Los tumores de tipo pancreatobiliar son positivos para MUC1 y negativos para CDX2 y MUC2, independientemente de la tinción para CK20. Este panel ha servido para clasificar 92% de los casos en un estudio. La mayoría de los adenocarcinomas mucinosos exhiben el subtipo intestinal.

M - Metástasis a distancia	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS

Estadio 0	Tis,	N0,	M0
Estadio IA	T1,	N0,	M0
Estadio IB	T2,	N0,	M0
Estadio IIA	T3,	N0,	M0
Estadio IIB	Cualquier T	N1	M0
Estadio III	T4,	Cualquier N,	Cualquier M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N,	Cualquier M1

• TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Duodenopancreatectomía en casos seleccionados. Si el tumor es pequeño o si existe alto riesgo quirúrgico se puede realizar una ampulectomía.

Tumores no resecables: se evitará la laparotomía, y se paliará la ictericia con métodos miniinvasivos endoscópicos o percutáneos (Drenajes y Stents).

- **QUIMIOTERAPIA**

Actualmente hay evidencia de efectividad con la combinación de Gemcitabina y DAP (Platino) en la paliación de cáncer de vesícula y vía biliar. En trabajos nacionales e internacionales se obtiene un 30% de respuesta objetiva con esta combinación. (2)

BIBLIOGRAFÍA

1.- *Meza-Junco j, et al. Cholangiocarcinoma: Has there been any progress? Can J Gastroenterol Vol 24 No 1 January 2010*

2.- *Jochen Weigt and Peter Malfertheiner. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 4(4), 395–397 (2010)*

3.- *Harmeet Malhi and Gregory J. Gores. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. J Hepatol. 2006 December ; 45(6): 856–867.*

4.- *CAP Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Gallbladder- based on AJCC/UICC TNM, 8th. Edition – Protocol web posting date: June 2017*

5.- *Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.*

6.- *CAP Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Distal Extrahepatic Bile Ducts- based on AJCC/UICC TNM, 8th. Edition – Protocol web posting date: June 2017*

7.- *Gabriele Marangoni, Abdul Hakeem, Giles J. Toogood, J. Peter A. Lodge & K. Raj Prasad. Treatment and surveillance of polypoid lesions of the gallbladder in the United Kingdom . HPB 2012, 14, 435–440*

8.- *CAP Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Ampulla of Vater based on AJCC/UICC TNM, 8th. Edition – Protocol web posting date: June 2017*

9.- *Thomas A. Aloia, Nicolas Jarufe, Milind Javle, Shishir K. Maithel, Juan C. Roa, Volkan Adsay, Felipe J. F. Coimbra y William R. Jarnagin. HPB 2015, 17, 681–690*

10.- Cesar Muñoz Castro, Sergio Pacheco Santibañez, Tomás Contreras Riva, Nicolás Jarufe Cassis. *World J Surg*, March 2018.

11.- Sivaprakash Rathanaswamy, Sanjeev Misra, Vijay Kumar Chintamani, Jaipalreddy Pogal, Akash Agarwal and Sameer Gupta. *Indian J Surg (May-June 2012)* 74(3):248-254

12.- Heather L. Lewis, Amir A. Rahnemai-Azar, Mary Dillhoff, Carl R. Schmidt, Timothy M. Pawlik. *Chirurgia (2017)* 112: 193-207 No. 3, May - June

13.- Jan Grendar, Petra Grendarova, Richie Sinha & Elijah Dixon. *HPB* 2014, 16, 297-303

14.- Sharon M. Weber, Norihiro Kokudo, & Timothy M. Pawlik. *HPB* 2015, 17, 669-680