

Bölüm 21

PERİHİLER KOLANJİOKARSİNOMLARDA KARACİĞER NAKLİ

Vüsal ALIYEV¹

GİRİŞ

Kolanjiokarsinomlar (CCA) safra yolları epitelinden gelişen ve hepatoselüler karsinomlardan (HCC) sonra 2. sıklıkta gelen primer karaciğer tümörleridir (1). CCA'lar geliştiği anatomik yerleşkeye göre üç gruba ayrılıyor: perihiler, intrahepatik ve ekstrahepatik. Perihiler CCA (pCCA) sistik kanalın koledokla bileşkesinden ikinci derece safra kanalları arasındaki bölgeden geliyor. Vakaların yarısında (%50) pCCA, %42'de ekstrahepatik CCA, ve %8'de intrahepatik CCA şeklinde görülüyor (2). Dünya genelinde CCA görülme sıklığı 100.000'de 0.3, fakat *Opisthorchis viverrini* ve *Clonorchis sinensis* gibi paraziter enfeksiyonların endemik olduğu bölgelerde bu oran 100.000'de 85'dir (3,4). pCCA'lar primer sklerozan kolanjit (PSK), hepatit B, hepatit C, sirroz, hepatolitiyazis, konjenital biliyer kistler, paraziter enfeksiyonlar zemininde, ve bazen de *de novo* şeklinde primer karaciğer patolojisi olmadan gelişebilir (5,6). Hastalar genelde sarılık, kaşıntı, açık renkli dışkılama ve koyu renkli idrar çıkarma bulgularıyla kliniğe başvuruyorlar.

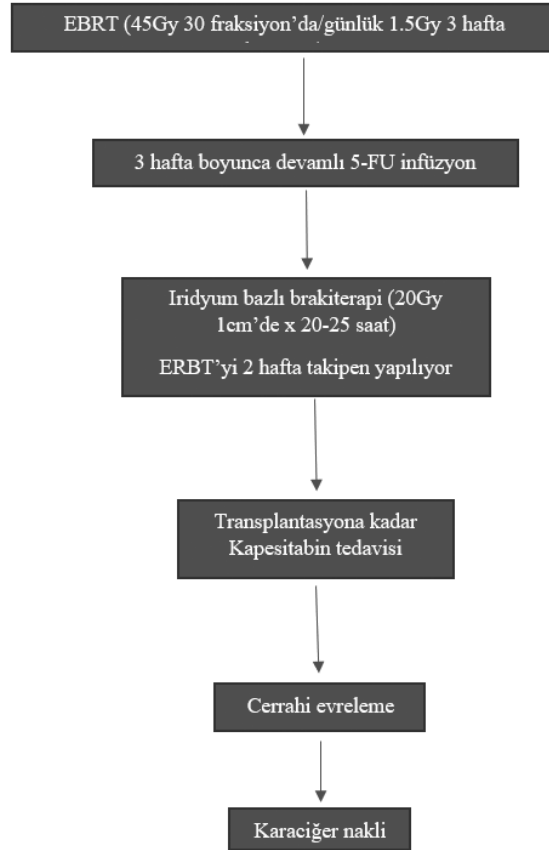
Ne yazık ki, cerrahi tedavi uygulanmadan, CCA tedavisinde kemoterapinin faydası çok azdır. Çok merkezli faz III ABC-02 çalışmasının verilerine göre, gemsitabin ve sisplatin almalarına rağmen genel sağkalım 9.6 aydır (7). R0 rezeksiyon (mikroskopik olarak tümör sınır negatif) yapılan hastalarda 5-yıllık genel sağkalım lenf nodu negatif olgularda %40-70, lenf nodu pozitif olgularda ise %15-20 göstermektedir (8). R1 (mikroskopik olarak sınır pozitif) ve ya R2 (makroskopik sınır pozitif) vakalarda bu oran %3-20, ve irrezekektabl olgularda %1-5 göstermektedir (8). Lokal ileri evre ve büyük damar invazyonları olan irrezekektabl pCCA olgularında, total hepatektomiyle birlikte lenfadenektomi ve karaciğer nakli uygun bir seçenek olabilir (9).

CCA tipleri arasında pCCA en sık görülendir (%50), ve standart tedavi safra yolunu da içerecek şekilde negatif cerrahi sınırlı ipsilateral hepatektomi ve safra yolları rekonstrüksiyonudur (8,9). R0 cerrahi yapılan, neoadjuvant (NKRT) ve adjuvant kemoradyoterapilerin de tedaviye eklenmesiyle pCCA hastalarında

¹ Uzm. Dr., Boğaziçi Klinik Bilimler Akademisi, Genel Cerrahi

5-yıllık sağkalım %35-65 arasında değişiyor (10-15). Geniş karaciğer parenkim ve major vasküler (hepatik arter, portal ven) rezeksiyonlar gerektiren durumlar pCCA cerrahisini zorlaştırabiliyor.

1980-1990 yıllarında Avrupa ve ABD'de bazı merkezlerde pCCA için karaciğer nakilleri yapılmıştır, fakat sağkalım sonuçları %25-35 ve nüks oranı %60'daydı (16). 1993 yılında, Mayo Klinikten karaciğer nakli ekibi, radyasyon ve medikal onkoloji ekipleriyle bir araya gelerek irrezektabl pCCA için karaciğer nakli protokolünü geliştirmiş, ve ilerleyen yıllarda güncellenmiştir (17). Bu protokol teşhis ve hasta seçimini takiben agresif NKRT ve cerrahi evreleme sonrası karaciğer naklini içermektedir (Resim 1). Mevcut protokol sayesinde 5-yıllık genel sağkalım (GS) %55'e kadar çıkmıştır (17). NKRT verilmeden yapılan karaciğer nakilleri sonrası 1,3, ve 5-yıllık GS sırasıyla %72, %35 ve %23 olarak gösterilmiştir (18,19). Nebraska Üniversitesinden Sudan ve arkadaşlarının da yaptığı çalışma sonucu NKRT'nin transplantasyon sonrası sağkalımı anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (20).



Resim 1. Mayo protokolü

Daha önce yapılan çalışmada, PSK zemininde gelişen pCCA'da sağkalım sonuçlarının de novo olarak gelişen pCCA olgularından daha iyi olduğu gösterilmiştir (21). Şöyle ki, PSK ilgili pCCA'da 1,5, ve 10-yıllık GS %92, %76, ve %70 olduğu halde, de novo zeminde gelişenlerde bu oran sırasıyla %90, %58, ve %49 olarak gösterilmiştir (p=0.02) (21).

HASTA SEÇİMİ

pCCA'da karaciğer transplantasyonu için seçim kriterlerinde güncelleştirilmiş Mayo protokolü kullanılmaktadır (Tablo 1). Aynı protokolü uygulamakla diğer merkezlerde, pCCA nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda %60-70'lere varan 5-yıllık GS sağlanmıştır (22,23). Her ne kadar damar invazyonu olması ve tümörün safra yolları boyunca uzaması karaciğer nakli için kontrendike olmasa da, çıkarılmış hastalıklı karaciğerde portal ven tutulumu görülmesi negatif prognoztik faktör olarak nitelendiriliyor (24).

Tablo 1. Mayo protokole göre hastaların dahil etme ve hariç tutma kriterleri.

Dahil etme kriterleri	Hariç tutma kriterleri
Kolanjiyokarsinom teşhisi (aşağıdakilerden biri) Transkateter biyopsi ve ya fırça sitolojisi CA19-9 > 100mg/ml, kesitsel görüntüleme kitle ve ya kolanjiyografide malign striktür görünümü FISH* tekniğinde bilier ploidi ve kolanjiyografide malign striktür görünümü	Intrahepatik kolanjiyokarsinom
Sistik kanal üst seviyesinde irrezektabl tümör	Intrahepatik ve ekstrahepatik metastazlar
PSK zemininde gelişmiş rezektabl tümör	Lenf nodu metastazı
Karaciğer nakli için aday olmak	Tümör boyutu ≥ 3 cm
Tümör boyutu <3 cm	Safra kesesi invazyonu
Lenf nodu tutulumu olmaması	Radyoterapi, kemoterapi ve bilier rezeksiyon öncesi Ağır enfeksiyon durumu Transperitoneal biyopsi
* Floresan In Situ Hibridizasyon	

Karaciğer nakli için uygun aday seçildikten sonra, hastaya NKRT tedavisi uygulanıyor. Harici ışın radyasyon tedavisini (ERBT) (4500 cGy) takiben iki haf-

ta boyunca 5-Fluorouracil'le radyosensitizasyon sağlanılıyor. ERBT'den bir hafta sonra Iridyum-192 ajanıyla yüksek-doz brakiterapi uygulanıyor (nazobilier ve ya transhepatik kateter vasıtasıyla direk tümöre 930-1600 cGy doz). Daha sonra hastaya oral Kapesitabin tabletle devam ediliyor (25,26).

REZEKSİYON VE TRANSPLANTASYON

Ethun ve arkadaşlarının irdelediği çok merkezli çalışmada, erken evre irrezektabl pCCA nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların (n=70), 1-,3-, ve 5-yıllık GS'in rezeksiyon yapılan hastalarla (n=191) kıyaslandığında yüksek olduğu gösterilmiştir (%93, %72, ve %64 vs. %71, %33, ve %18) (27). Transplantasyon yapılan hastalar rezeksiyon yapılanlarla kıyaslandığında daha gençti (54 vs. 67 yaş, $p<0.001$), PSK ilişkili vakalar daha çoktu (%61 vs. %2, $p<0.001$), NKRT oranı yüksek (%95 vs. %5, $p=0.001$), ve adjuvant terapi oranı daha azdı (%3 vs. %52, $p<0.001$). Transplantasyon grubu hastalarında patolojik tam yanıt %29 iken, rezeksiyon grubunda tüm hastalarda histopatolojik incelemede tümör vardı (27). Aynı çalışmada, her iki gruptan PSK ilişkili vakalar çıkarılarak, 3 cm'den küçük ve lenf bezi metastazı olmayan hasta grupları karşılaştırılmıştır. İlginç olarak, yine de transplantasyon grubunda GS oranları daha yüksek çıkmıştır (1-,3-, ve 5-yıllık %94, %54, ve %54 vs. %75, %49, ve %32, $p=0.05$) (27).

Yine başka merkezlerde, Mayo protokolünü kullanarak pCCA hastalarında rezeksiyonla kıyaslandığında transplantasyon yapılan hastalarda daha iyi sağkalım sağlandığı görülmüştür (28-30).

NEOAJUVANT KEMORADYOTERAPİNİN ROLÜ

Daha önce de belirtildiği gibi, ister Mayo, ve isterse de Nebraska protokolünde transplantasyon öncesi NKRT kullanılmaktadır (17,20). Morris ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde NKRT verilmeden pCCA hastalar için yapılan transplantasyon ve rezeksiyon grupları arasında genel sağkalımda anlamlı fark çıkmamıştır (31). NKRT'nin karaciğer nakli sonrası sağkalımı iyileştirmekte olduğu görülmektedir, fakat Mayo ve ya Nebraska protokolünü uygulayan merkezlerce yayınlanmış makalelerde daha iyi sağkalım sonuçlarının gösterilmesi sadece NKRT'ye mi yoksa diğer seçim kriterlerinin de sağkalımı etkileyebileceği tartışmalıdır (Tablo 1). Bu bakımdan Mantel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mayo kriterlerine uyan ve sadece NKRT almayan pCCA hastalarda da iyi sağkalım izlenmiştir (5-yıllık %59, $p=0.001$) (32). Öte yandan da NKRT'nin post-transplant hastalarda vasküler komplikasyonlara neden olabileceği ve grefti olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (33).

Tablo 2. Perihiler kolanjiyokarsinom nedeniyle karaciğer nakli yapılan çalışmalar.

Yazar	Ülke	Çalışma yılları	Çalışma tipi	Hasta sayısı (n)	PSK n (%)	GS 1-yıllık (%)	GS 3-yıllık (%)	GS 5-yıllık (%)	Nüks n (%)	Mortalite (%)
Dondorf	Almanya	1997-2015	Retrospektif	22	2 (6)	78.2	32.1	24.1	belirtilmemiş	13.6 (30-gün)
Loveday	Kanada	2009-2015	Retrospektif	6	-	83.3	-	-	1 (16)	belirtilmemiş
Rosen	ABD	1992-2011	Retrospektif	136	87 (64)	92	81	74	29 (21)	belirtilmemiş
Sudan	ABD	1987-2000	Retrospektif	11	7 (63)	54.5	36.3	36.3	2 (18)	18.1 (90-gün)
Ethun	ABD	2000-2015	Çok merkezli Retrospektif	41	25 (61)	93	72	64	10 (24)	4.8 (90-gün)
Kaiser	Almanya	-2006	Çok merkezli Retrospektif	47	8 (17)	61	31	22	16 (34)	25.5 (30-gün)
Robles	İspanya	1988-2001	Çok merkezli Retrospektif	36	3 (8)	82	53	30	19 (53)	8.3 (90-gün)
Salgia	ABD	1987-2006	Çok merkezli Retrospektif (Kayıtlı çalışma)	359	84 (23)	85.8	63.5	51.4	belirtilmemiş	belirtilmemiş

KOMPLİKASYONLAR

Ethun ve arkadaşları pCCA nedeniyle transplantasyon yapılan hastalarda postoperatif morbiditenin rezeksiyon yapılan hastalara kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir (%49 vs. %68, $p=0.03$) (27). Diğer nedenlere bağlı transplantasyon yapılan hastalarla NKRT almış pCCA hastalarına yapılan transplantasyon sonrası vasküler (arter,ven) komplikasyonlar daha sık gözüküyor (%20'de), ve buna da radyasyonun etkisi olduğu düşünülmektedir (33,21). Hepatik arter trombozuna bağlı komplikasyondan kaçınmak için Mayo grubu alıcının kendi hepatik arteri yerine kadavradan alınmış iliak arter greftlerinin kullanılmasını önermiştir (34). pCCA nedeniyle transplantasyon yapılan hastalarda geç arter komplikasyonları ortalama 13.haftada gözüküyor (21). Portal ven trombozu ortalama 39.haftada gözüküyor, ve diğer nedenlere bağlı yapılan transplantasyonla kıyaslamada pCCA'ya bağlı yapılan transplant hastalarında daha sık gözüküyor (%4 vs. %30, $p<0.001$) (21). Aynı çalışmanın multivaryasyon analizinde NKRT ve damar greft interpozisyonlarının hepatik arter ve portal ven komplikasyonlarını artırdığı gösterilmiştir (21). Yine NKRT'ye bağlı olarak post-transplant hastalarda artmış kolanjit atakları, intraabdominal enfeksiyonlar, ve karaciğer abseleri görülebilir (33).

NÜKSLER

Mayo ve Nebraska protokollerinin yaygın kullanımına kadar pCCA için yapılan karaciğer nakli sonrası nüks oranları çok yüksekti (%16-61) (18,19,27,29,35-38). Mantel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenf nodu tutulumu olması artmış nüksle ilişkili olan tek faktör olarak gösterilmiştir (32). 5-yıllık hastalısız sağkalm, lenf nodu metastazı olan vakalarda %21 iken, metastaz olmayan vakalarda %54'dü ($p=0.002$) (32). Perinöral ve limfovasküler invazyon olması, transplantasyon sırasında artmış CA 19-9 düzeyleri, portal ven invazyonu, ve eksplante karaciğerde tümörün devam etmesi diğer nüks nedenleri olarak gösterilmiştir (26,39). Bu grup hastalar için adjuvant tedaviler önerilebilir.

SONUÇ

Her ne kadar rezektabl de novo pCCA hastalar için standart tedavi olarak karaciğer ve safra yolları rezeksiyonu önerilse de, Mayo kriterlerine uygun hastalarda karaciğer nakli yapılarak rezeksiyonla kıyaslamada benzer, hatta daha iyi sağkalmı sağlanabilir. En büyük kısıtlamalarından biri organ havuzunun ve donör yetersizliğinin olmasıdır. Türkiye'de henüz pCCA nedeniyle karaciğer transplantasyonu yürürlüğe girmemiştir. Prospektif çok merkezli Fransa TRANSPHIL

(NCT02232932) devam eden çalışması pCCA nedeniyle transplantasyon ve rezeksiyon yapılan hastaları karşılaştırıyor, çalışmanın sonucunun ileride önemli bilgiler vereceğini ve transplant onkolojisinde çığır açacağını umut ediyoruz.

KAYNAKÇA

1. Goldaracena N, Gorgen A, Sapisochin G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2018;24(2):294–303. <https://doi.org/10.1002/lt.24955>.
2. 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(5):755-62. doi:<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3>.
3. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2016;13(5):261-80. doi:<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.51>.
4. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, Mairiang E, Laha T, Smout M et al. Liver fluke induces cholangiocarcinoma. *PLoS medicine.* *J Gastrointest Surg* 2007;4(7):e201. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040201>.
5. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011;54(1):173–84.
6. Suarez-Munoz MA, Fernandez-Aguilar JL, Sanchez-Perez B, Perez-Daga JA, Garcia-Albiach B, Pulido-Roa Y et al. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *World journal of gastrointestinal oncology.* 2013;5(7):132-8. doi:<https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i7.132>.
7. Dierks J, Gaspersz MP, Belkous A, van Vugt JLA, Coelen RJS, de Groot JWB, et al. Translating the ABC-02 trial into daily practice: outcome of palliative treatment in patients with unresectable biliary tract cancer treated with gemcitabine and cisplatin. *Acta Oncol.* 2018;57(6):807–12. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1418532>.
8. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: a single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg.* 2013 July;258 (1):129–140.
9. Hong JC, Jones CM, Duffy JP, Petrowsky H, Farmer DG, French S, Finn R, Durazo FA, Saab S, Tong MJ, Hiatt JR, Busuttill RW. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: a 24-year experience in a single center. *Arch Surg* 2011; 146: 683-689 [PMID: 21690444 DOI: 10.1001/archsurg.2011.116].
10. Groot Koerkamp B, Wiggers JK, Gonen M, Doussot A, Allen PJ, Besselink MG et al. Survival after resection of perihilar cholangiocarcinoma—development and external validation of a prognostic nomogram. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2015;26(9):1930-5. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv279>.
11. Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T et al. Recurrence after curative-intent resection of perihilar cholangiocarcinoma: analysis of a large cohort with a close postoperative follow-up approach. *Surgery.* 2018;163(4):732-8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.08.011>.
12. Baltatzis M, Jegatheeswaran S, Siriwardena AK. Neoadjuvant chemoradiotherapy before resection of perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2020 Apr;19 (2):103–108.
13. Frosio F, Mocchegiani F, Conte G, et al. Neoadjuvant therapy in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: review of the literature. *World J Gastrointest Surg.* 2019 June 27;11(6):279–286
14. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Gemcitabine-based adjuvant chemotherapy improves survival after aggressive surgery for hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2009 Aug;13 (8):1470–1479.

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları III

15. Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer*. 2009 Aug 18;101(4):621-627.
16. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010; 23: 692-697 [PMID: 20497401 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01108.x]
17. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, Gores GJ, Nagorney DM. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 451-8; discussion 458 [PMID: 16135931 DOI: 10.1097/01.sla.0000179678.13285.fa]
18. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation*. 2000;69(8): 1633-7.
19. Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, Rosove M, Ghobrial RM, Yersiz H et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2001;7(12):1023-33. doi:<https://doi.org/10.1053/jlts.2001.29419>
20. D. Sudan, A. DeRoover, S. Chinnakotla, I. Fox, B. Shaw, Jr., T. McCashland, M. Sorrell, M. Tempero, A. Langnas, Radiochemotherapy and transplantation allow long -term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2 (2002) 774 -779.
21. Tan EK, Taner T, Heimbach JK, Gores GJ, Rosen CB. Liver Transplantation for Peri-hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2020 Nov;24(11):2679-2685. doi: 10.1007/s11605-020-04721-4. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32671802.
22. Z. Hassoun, G.J. Gores, C.B. Rosen, Preliminary experience with liver transplantation in selected patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma, *Surgical oncology clinics of North America*, 11 (2002) 909 -921.
23. G.J. Gores, S. Darwish Murad, J.K. Heimbach, C.B. Rosen, Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma, *Digestive diseases*, 31 (2013) 126 -129.
24. Bhat M, Hathcock M, Kremers WK, Darwish Murad S, Schmit G, Martenson J et al. Portal vein encasement predicts neoadjuvant therapy response in liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma protocol. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2015;28(12):1383- 91. doi:<https://doi.org/10.1111/tri.12640>.
25. Rosen CB et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(10 Suppl 2):S65-8. doi: <https://doi.org/10.1002/lt.20266>.
26. Lehrke HD, Heimbach JK, Wu TT, Jenkins SM, Gores GJ, Rosen CB et al. Prognostic significance of the histologic response of perihilar cholangiocarcinoma to preoperative neoadjuvant chemoradiation in liver explants. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(4):510-8. doi:<https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000588>
27. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, Adams AB, Fields RC, Doyle MB, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Annals of surgery*. 2018;267(5):797-805. 10.1097/SLA.0000000000002574. [PMCFree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Hidalgo E, Asthana S, Nishio H, Wyatt J, Toogood GJ, Prasad KR, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Leeds experience. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(7):787-94. Epub 2007/11/27. 10.1016/j.ejso.2007.10.005 . [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Kaiser GM, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Bleck J, Baba HA, Beckebaum S, et al. Surgical treatment of Klatskin tumor: liver resection versus transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(104):1337-40. Epub 2011/03/30. [PubMed] [Google Scholar]

30. Croome KP, Rosen CB, Heimbach JK, Nagorney DM. Is Liver Transplantation Appropriate for Patients with Potentially Resectable De Novo Hilar Cholangiocarcinoma? *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(1):130–9. Epub 2015/04/16. 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.064. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Moris D, Kostakis ID, Machairas N, Prodromidou A, Tsilimigras DI, Ravindra KV, Sudan DL, Knechtle SJ, Barbas AS. Comparison between liver transplantation and resection for hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jul 31;14(7):e0220527. doi: 10.1371/journal.pone.0220527. PMID: 31365594; PMCID: PMC6668826.
32. Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R, Bennet WF, Seehofer D, Settmacher U, et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PloS one*. 2016;11(6):e0156127. pmid:27276221.
33. Mantel HT, Rosen CB, Heimbach JK, Nyberg SL, Ishitani MB, Andrews JC et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation after neoadjuvant therapy for hilar cholangiocarcinoma. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2007;13(10):1372–81. doi:https://doi.org/10.1002/lt.21107.
34. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation*. 2006 Dec 27;82(12):1703–1707.
35. Loveday BPT, Knox JJ, Dawson LA, Metser U, Brade A, Horgan AM, Gallinger S, Greig PD, Moulton CA. Neoadjuvant hyperfractionated chemoradiation and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma in Canada. *J Surg Oncol*. 2018 Feb;117(2):213–219. doi: 10.1002/jso.24833. PMID: 29480952.
36. Rosen CB, Darwish Murad S, Heimbach JK, et al. Neoadjuvant therapy and liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: is pretreatment pathological confirmation of diagnosis necessary? *J Am Coll Surg*. 2012 July;215(1):31–8; discussion 38–40.
37. Robles R, Marín C, Pastor P, Ramírez P, Sanchez-Bueno F, Pons JA, Parrilla P. Liver transplantation for Klatskin's tumor: contraindicated, palliative, or indicated? *Transplant Proc*. 2007 Sep;39(7):2293–4. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.06.060. PMID: 17889167.
38. Stieber AC, Marino IR, Iwatsuki S, et al. Cholangiocarcinoma in sclerosing cholangitis. The role of liver transplantation. *Int Surg*. 1989 Jan-Mar;74(1):1–3.
39. Darwish Murad S, Kim WR, Therneau T, Gores GJ, Rosen CB, Martenson JA et al. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;56(3):972–81. doi: https://doi.org/10.1002/hep.25629.