

Evaluación inicial y causas frecuentes del síndrome icterico obstructivo

Autores Lourdes Márquez , Denny Castro, Jorge Vivas

Afiliación Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal "Dr. Luis E. Anderson" San Cristóbal, Estado Táchira- Venezuela

Autora de Correspondencia: Lourdes Márquez. Correo: lourdesmarquez105@gmail.com ORCID: [0000-0002-3800-2584](https://orcid.org/0000-0002-3800-2584)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2021; 75(3): 119-124.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 23/06/2021

Fecha de revisión: 16/07/2021

Fecha de Aprobación: 27/08/2021

Resumen

El síndrome icterico obstructivo (S.I.O.) expresa las manifestaciones clínicas relacionadas con la retención de componentes biliares, expresado principalmente en ictericia, coluria, acolia y prurito. Puede generarse a través de procesos obstructivos de los conductos biliares intra y extrahepáticos en cualquier porción de su trayecto, por enfermedades de extirpe benigno o maligno, siendo el motivo más frecuente de ictericia obstructiva la presencia de coledocolitiasis, seguido por las neoplasias derivadas de la vesícula y vías biliares, páncreas y papila de Váter. El S.I.O., se asocia con elevación de parámetros bioquímicos, tales como la bilirrubina a expensas de la fracción directa, AST, ALT, GGT y fosfatasa alcalina. El estudio de imagen inicial utilizado para precisar la causa de la obstrucción biliar es el ultrasonido abdominal (USA), seguido del uso de la colangiografía (CRM) y el ultrasonido endoscópico (USE) cuando no es posible precisar por USA la causa de la obstrucción biliar. La mayoría de los pacientes requieren de la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para la descompresión biliar y manejo definitivo del proceso obstructivo.

Palabras clave: Síndrome Ictérico obstructivo, dolor abdominal, coledocolitiasis, cáncer pancreato biliar, CPRE, Ictericia.

INITIAL EVALUATION AND FREQUENT CAUSES OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE SYNDROME

Abstract

The obstructive jaundice syndrome (S.I.O.) expresses the clinical manifestations related to the retention of bile components, mainly expressed in jaundice, coluria, acholia and

pruritus. It can be generated through obstructive processes of the intra and extrahepatic bile ducts in any portion of its path, by diseases of benign or malignant extirpation, the most frequent reason for obstructive jaundice being the presence of choledocholithiasis, followed by neoplasms derived from the gallbladder and bile ducts, pancreas and papilla of Vater. S.I.O. is associated with elevation of biochemical parameters, such as bilirubin at the expense of the direct fraction, AST, ALT, GGT and alkaline phosphatase. The initial imaging study used to determine the cause of biliary obstruction is abdominal ultrasound (USA), followed by the use of cholangiography (MRC) and endoscopic ultrasound (EUS) when the cause of the obstruction cannot be specified by USA bile. Most patients require endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for biliary decompression and definitive management of the obstructive process.

Key words: Obstructive jaundice syndrome, jaundice, choledocholithiasis, bile duct neoplasia, abdominal ultrasound, magnetic cholangiography, endoscopic ultrasound, ERCP.

Introducción

El síndrome icterico obstructivo (S.I.O) corresponde a la elevación de los valores de bilirrubina sérica total a expensas de la bilirrubina directa secundario a la obstrucción del flujo biliar, asociándose a la presencia de ictericia diversos signos y síntomas que difieren entre si según el origen y características de la misma¹⁻³, por lo que se hace indispensable para su estudio realizar pruebas bioquímicas destinadas para la evaluación de la colestasis, así como, estudios de imágenes para determinar el nivel y causa de la obstrucción biliar³.

Evaluación

Al momento de la realización de la historia clínica, Kruger⁴ establece como acción inicial documentar si la hiperbilirrubinemia es a predominio conjugada o no conjugada, considerar el tiempo de evolución de la ictericia y signos y síntomas asociados para realizar el diagnóstico diferencial. Así como, valorar la asociación de la ictericia con enfermedades sistémicas, enfermedades hepatobiliares previas o intervenciones quirúrgicas que comprometan la vía biliar⁵⁻⁶ infecciones virales⁷⁻⁹, exposición a alcohol¹⁰. Algunos fármacos pueden también inducir colestasis tanto por alteraciones idiosincráticas como por efecto adverso directo del mismo¹¹, así mismo sospechar neoplasias de vías biliares¹²⁻¹⁴.

Al examen físico, (Figura 1) se debe investigar la presencia de artralgias, mialgias, erupción cutánea, fatiga, anorexia, pérdida de peso, esteatorrea, dolor abdominal, fiebre y escalofríos, náuseas y vómitos, prurito y/o cambios de coloración de la orina (coluria) y las heces (acolia)¹⁻⁴. La presencia de dolor abdominal en el cuadrante superior derecho con cólico que se irradia a la espalda o al hombro, asociado a fiebre sugiere una enfermedad por cálculos biliares, particularmente si la historia incluye coledocolitiasis, cirugías biliares y/o enfermedad inflamatoria intestinal¹⁵. Cuando el dolor abdominal es persistente y esta precedido de ictericia (en ocasiones de aparición silente) y pérdida de peso, debe sospecharse de neoplasia pancreática y del tracto biliar; otros síntomas que sugieren malignidad incluyen hepato-esplenomegalia, vesícula biliar o masa abdominal palpable, adenopatías supraclaviculares y ascitis¹⁴⁻¹⁶.

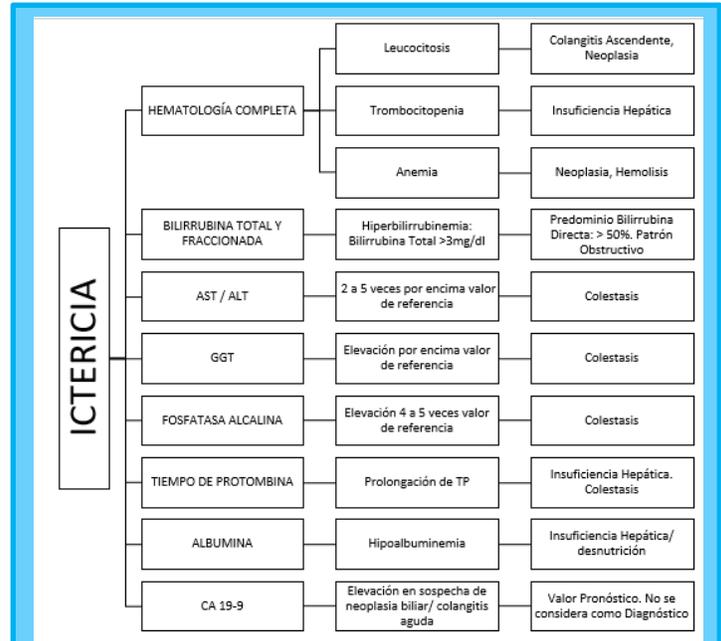


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para la determinación del Síndrome Ictérico Obstructivo. Análisis bioquímico

El aumento de los niveles de bilirrubina a predominio de la conjugada, elevación del nivel de Fosfatasa alcalina más de 4 a 5 veces lo normal y Gamma glutamil transferasa, con elevaciones de Aspartato aminotransferasa (AST) y Alanina aminotransferasa (ALT) menos de 200 U/L, se observan típicamente en los trastornos colestásicos. Si el nivel de fosfatasa alcalina es normal la obstrucción biliar extra hepática es poco probable. Los niveles bajos de albúmina y la prolongación del Tiempo de Protombina se observan en la enfermedad hepática avanzada^{1,4}.

Etiología

Coledocolitiasis

En la evaluación de las causas de síndrome icterico obstructivo, se encuentra la coledocolitiasis como la principal etiología reportada a nivel mundial¹⁵. Los cálculos biliares se clasifican en función de la composición: más del 90% de los cálculos biliares se componen principalmente de colesterol, <10% están representados por piedras de pigmento negro y marrón. Según su localización, se clasifican en cálculos extra hepáticos (coledocolitiasis) y cálculos intrahepáticos (hepatolitiasis), y a partir de estos en primarios y secundarios^{15,16}.

Lammert et al¹⁷ a su vez establecen los factores de riesgo para la coledocolitiasis los cuales pueden estar profundamente influenciados por origen étnico¹⁹, anomalías metabólicas, obesidad, diabetes, estados de hiperinsulinemia, aumento de la secreción biliar y la hiposecreción de ácidos biliares, pérdida rápida de peso (>1,5kg/ semana)¹⁸. El embarazo es un factor de riesgo bien reconocido para la formación de cálculos biliares

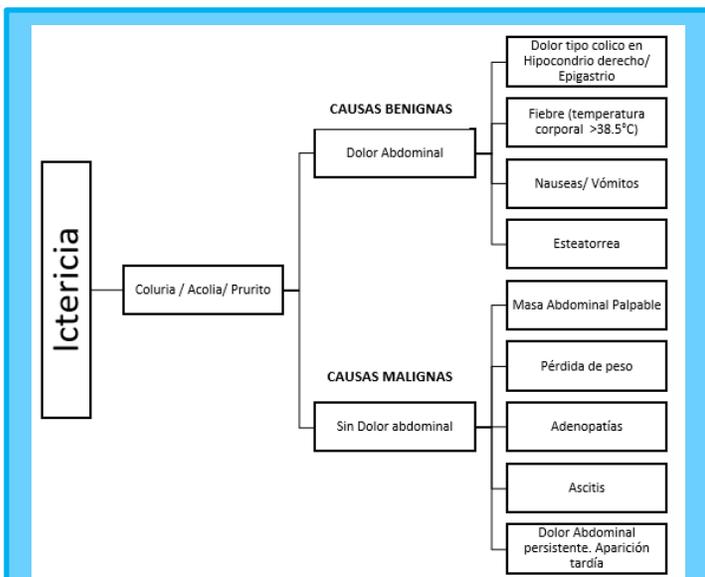


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para la determinación del Síndrome Ictérico Obstructivo. Signos y síntomas

La evaluación inicial de laboratorio (Figura 2) de la ictericia incluye medir los niveles de bilirrubina total y pruebas básicas de función hepática, siendo útiles para diferenciar la lesión hepatocelular de la colestásica⁴.

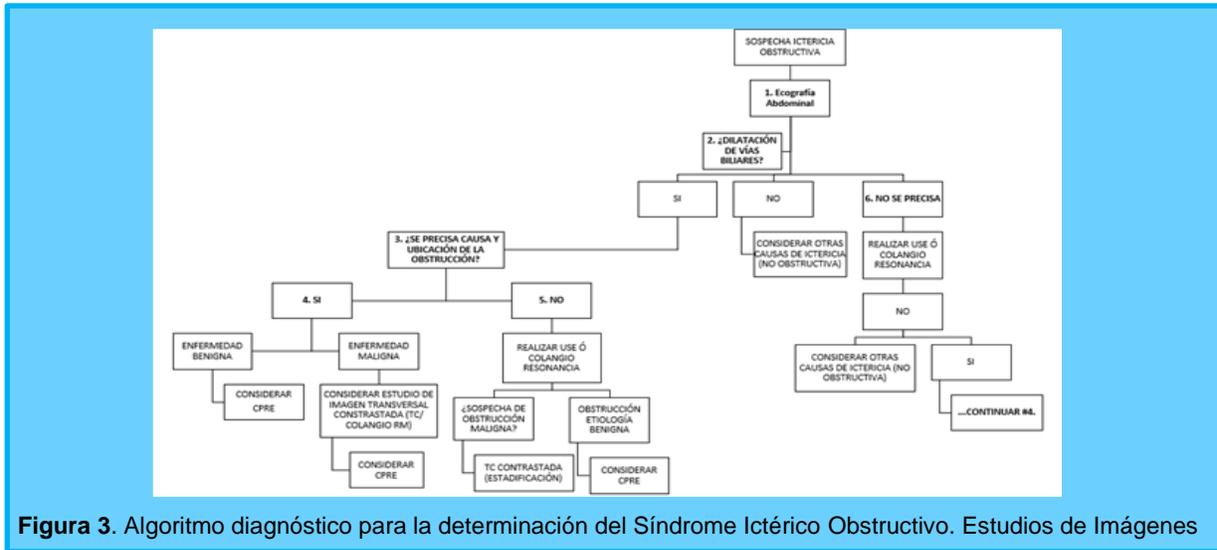


Figura 3. Algoritmo diagnóstico para la determinación del Síndrome Ictérico Obstructivo. Estudios de Imágenes

hasta en el 60% de las mujeres, los cuales pueden desaparecer después del parto²⁰.

La ecografía abdominal posee una precisión diagnóstica para la detección de cálculos en la vesícula biliar > 95%, por lo que es método diagnóstico Gold Estándar²¹. Kruger⁴ indica que la ecografía abdominal es útil para identificar la dilatación del conducto biliar (>6mm), facilita el diagnóstico de cálculos biliares y permite determinar la ubicación de la obstrucción (en el 90% de los pacientes)^{21,22}. Los conductos biliares no dilatados pueden estar relacionados con una obstrucción biliar temprana, intermitente o incompleta, enfermedades como colangitis esclerosante o cirrosis, dando resultados falsos negativos²².

El ultrasonido endoscópico (USE) y la Colangiografía Resonancia (CRM) son las modalidades de imagen más fiables para detectar los cálculos de las vías biliares, con una sensibilidad y especificidad 95% y 97% para el USE, mientras que la sensibilidad del CRM es del 93% con una especificidad del 96%. El USE es superior a CRM para la detección de litos <5mm^{21,22}.

Ante la presencia de coledocolitiasis, Caddy²² expone como principales hallazgos la presencia de colelitiasis, dilatación de los conductos biliares y/o pruebas de bioquímica hepática alteradas²³. La CPRE se aconseja como método diagnóstico y terapéutico cuando uno de los factores predictivos positivos fuerte para coledocolitiasis está presente: colangitis, ictericia preoperatoria y detección de litiasis biliar por ecografía abdominal^{22,23} (Figura 3).

Pancreatitis Aguda de etiología Biliar

Las obstrucciones transitorias del colédoco por litos pueden producir pancreatitis con curso clínico leve, pero la enfermedad puede ser grave hasta en 20% de los pacientes²⁴. Se consideran como predictores de gravedad el aumento de la bioquímica hepática y colangitis ascendente las primeras 48 horas después del ingreso^{25,26}. El uso de colangiografía Resonancia en el curso de la pancreatitis aguda permite determinar la

presencia de obstrucción biliar por litos. Sin embargo, de acuerdo con las directrices actuales²⁷, la CPRE está definitivamente indicada en casos de colangitis ascendente concomitante y en casos de obstrucción biliar persistente²⁸.

Lesiones iatrogénicas de las vías biliares

Las lesiones iatrogénicas de las vías biliares siguen siendo un problema de difícil diagnóstico y tratamiento. Kot y Kuchinka²⁹ consideran que la principal causa es la interpretación incorrecta de la anatomía durante la colecistectomía. En el 70-80% de los casos el cirujano operante desconoce haber incurrido en la lesión^{29,30}. El error más común es confundir el conducto hepático por el conducto cístico, ocurriendo en un 74%⁷⁵. Otro error técnico, expuesto por Limaylla y Vega³⁰ es el "exceso de tensión" que se ejerce en la unión del colédoco con el conducto cístico, produciendo desgarros o incluso oclusiones parciales de los conductos, inflamación en el triángulo de Calot y un conducto cístico corto dificultan la identificación de la vía biliar. Según el nivel y el tipo de lesión varía en gran medida las medidas terapéuticas implementadas, por lo que clasificación de Strasberg y Bismuth³⁰⁻³², permite establecer el criterio para indicar manejo endoscópico y/o quirúrgico en cada individuo dependiendo del tiempo transcurrido, el tipo de lesión, su extensión y su localización³².

Las técnicas endoscópicas disponibles son: colocación de stents biliares, esfinterotomía biliar y drenaje nasobiliar; estas reducen el gradiente de presión transpapilar, mejorando el flujo biliar hacia el duodeno, lo que disminuye la extravasación fuera de la vía biliar y permite la curación de las lesiones del conducto sin reparación quirúrgica directa³³.

Colangiocarcinoma intrahepático

Se considera hasta un 70% de los colangiocarcinomas (CCA) son de aparición esporádica. La ictericia suele aparecer de forma tardía, asociado a pérdida de peso, dolor abdominal, sudores nocturnos, fatiga, vómitos, pérdida de apetito, prurito y

aumento de los parámetros de laboratorio relacionados con la colestasis³⁴.

Uno de los factores de riesgo más llamativos es la colangitis esclerosante primaria (CEP) que involucra tanto el sistema de vías biliares intrahepático como el extrahepático y causa estenosis de los conductos biliares³⁵. Liu et al³⁶ reporta en su trabajo la presencia de hepatolitiasis y CCA hasta en 11% de los casos, exacerbado por otros factores de riesgo significativos como el hábito de fumar y los antecedentes familiares de cáncer de vías biliares. La enfermedad de Caroli,³⁷ en conjunto con otros quistes del conducto biliar común se reportan como un factor de riesgo para colangiocarcinoma independiente de su ubicación, que varía de 6 a 30%. Otros factores de riesgo confirmados son la infección por virus con hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC). Sin embargo, la contribución de la infección por hepatitis difiere entre los países occidentales y Asia, donde el VHB es endémico³⁸.

Las imágenes dinámicas de corte transversal son esenciales en la caracterización de masas intra y extrahepáticas³⁹. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) contrastadas pueden distinguir con precisión el CCA del hepatocarcinoma en tumores > 2 cm⁴⁰. El marcador tumoral más utilizado para el diagnóstico y seguimiento es el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9), sin embargo, este también puede elevarse en otras neoplasias gastrointestinales, pancreáticas y ginecológicas, y en colangiopatías benignas⁴¹.

Colangiocarcinoma extrahepático

En cuanto al CCA extrahepático, se caracterizan por la aparición de ictericia indolora en el 90% de los pacientes y la colangitis aguda en el 10%. CCA se presenta típicamente como una estenosis dominante o un defecto de llenado en la vía biliar extra hepática⁴³. Se establece para el manejo de estas patologías una correcta estadificación y es utilizada para la decisión quirúrgica la clasificación de Bismuth-Corlette⁴⁴. Los estudios muestran que la Colangiorensonancia determina la causa y el nivel de obstrucción con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 94% y evalúa la anatomía del tumor, la afectación vascular y los parámetros de estadificación. Actualmente, se considera el tratamiento quirúrgico como la opción potencialmente curativa. Los pacientes con ictericia maligna por CCA distal avanzado se benefician del drenaje biliar para recibir tratamiento adyuvante observando disminución de las tasas de falla hepática temprana y gran utilidad para el manejo de la colangitis ascendente, lo que aumenta la supervivencia del paciente^{44,45}.

Cáncer de vesícula biliar

El cáncer de vesícula biliar es la neoplasia maligna más común del tracto biliar: 80% al 95% de los cánceres del tracto biliar en todo el mundo. Posee variabilidad en cuanto a su presentación en algunas regiones y etnias¹⁹ y se forma bajo la cascada metaplasia- displasia-adenocarcinoma⁴⁶.

La identificación de los factores de riesgo realizado por Hundal et al⁴⁷ son las infecciones recurrentes del tracto biliar (por Salmonella y Helicobacter spp), la colangitis autoinmune, obstrucción y malformaciones de la vía biliar, posee carácter epidémico en donde prevalece la colelitiasis. Aparece entre la 6° y 8° década de vida, a predominio en el sexo femenino en todo el mundo.

El riesgo general de cáncer de vesícula biliar en personas con cálculos biliares es bajo (<3%); sin embargo, la inflamación crónica, con calcificación concomitante de la pared vesicular ("vesícula biliar de porcelana")⁴⁸, se asocia con frecuencia (promedio 25%, rango 12% - 61%) con cáncer de vesícula biliar. Otro factor de riesgo conocido corresponde a los pólipos de la vesícula biliar, las características que predicen la malignidad son: pólipos grandes (> 10 mm), una masa solitaria o sésil, cálculos biliares asociados, la edad del paciente mayor de 50 años y, lo más importante, un rápido crecimiento de los pólipos durante el seguimiento⁴⁶ con ecografía abdominal y el USE; ante la sospecha de la enfermedad la TC permite determinar la resecabilidad de la vesícula biliar con una alta precisión (hasta 93%).

Cáncer de ampolla de Váter

El cáncer de ampolla de Váter es infrecuente, pero su incidencia ha ido en aumento predominantemente en el sexo masculino. Esta neoplasia presenta mejor pronóstico y mayor supervivencia global una vez realizado el tratamiento quirúrgico curativo; puede mostrar diferenciación histológica biliar, pancreática, bilio-pancreática o intestinal. El diagnóstico diferencial incluye lesiones propias del colédoco distal, del ducto pancreático o del duodeno. Convencionalmente son exofíticos y ulcerado^{49,50}. En los tumores de papila, el uso de CPRE permite la caracterización y toma de biopsia de la lesión; la biopsia inicial puede ser negativa hasta en 50% de los casos, siendo insuficiente para excluir el cáncer, y son necesarios los estudios de imágenes transversales y el Ultrasonido Endoscópico para su estadificación⁵¹.

Cáncer de Páncreas

El cáncer de Páncreas representa la cuarta causa principal de muerte relacionada con el cáncer en los Estados Unidos y la séptima causa de muerte para ambos sexos⁵². La mayoría de los pacientes presentan síntomas de presentación tardía; solo el 15-20% de los pacientes son candidatos para intervención quirúrgica con intención curativa⁵³.

Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas, son: edad > 65 años al momento del diagnóstico, sexo masculino, y ascendencia afroamericana, pancreatitis crónica, diabetes mellitus tipo 2 y/o infección por *Helicobacter pylori*⁵³. Arciero⁵³ señala la importancia de la secuenciación genómica para la determinación de mutaciones genéticas como PALB2, BRCA2, STK11 / LKB1 y P16 y en relación con una mayor incidencia de adenocarcinoma de páncreas.

La estadificación de la enfermedad⁵³ permite establecer la necesidad de terapia neoyuvante para la posterior resección quirúrgica. Por lo que una adecuada estadificación con uso de imágenes transversales dinámicas, incluido el USE, cambia el pronóstico y sobrevida del paciente.

Referencias

- Fargo M V., Grogan SP, Saguil A. Evaluation of jaundice in adults. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):164–168.
- Gondal B, Aronsohn A. A Systematic Approach to Patients with Jaundice. *Semin Intervent Radiol*. 2016;33(4):253–258.
- Modha K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2015;18(4):197–200.
- Kruger D. The assessment of jaundice in adults: tests, imaging, differential diagnosis. *JAAPA*. 2011;24(6):44–49.
- Mack, C., Feldman, A., Sokol R. Clues to the Etiology of Bile Duct Injury in Biliary Atresia. *Semin Liver Dis*. 2013;32(4). doi:10.1055/s-0032-1329899.
- Lazaridis, K., LaRusso, N. "The Cholangiopathies." *Mayo Clin Proc*. 2015; 90(6): 791–800.
- Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. 2012;4(3):68–73.
- Mysore KR, Leung DH. Hepatitis B and C. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):703–22.
- Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected With HIV: 2013 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *IDSA*. 2014; 58:1–10.
- Rehm J, Samokhvalov A V., Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. *J Hepatol*. 2013;59(1):160–8.
- Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: How often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):558–62.
- Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9694–705.
- Kirstein MM. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med*. 2016; 32:395–400.
- Plentz RR, Malek NP. Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2015;29(2):245–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.02.001>
- Wilkins, T., Agabin, T., Edward, Varghese J, c, Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Prim Care Clin Off Pr*. 2017;44(4):575–97.
- Cafasso DE, Smith RR. Symptomatic Cholelithiasis and Functional Disorders of the Biliary Tract. *Surg Clin NA* [Internet]. 2014;94(2):233–56.
- Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel J, Portincasa P, Erpecum KJ Van. Gallstones. *Nat Rev*. 2016; 2:1–17.
- Chung AY, Duke MC. Acute Biliary Disease. *Surg Clin NA* [Internet]. 2018;98(5):877–94.
- Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco A V., Puglielli L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology*. 1998;115(4):937–46.
- Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2016;20(1):177–89.
- Yam BL, Siegelman ES. Magnetic Resonance Imaging of the Biliary System. *Radiol Clin North Am*. 2014;52(4):725–55.
- Caddy GR, Tham TCK. Symptoms, diagnosis and endoscopic management of common bile duct stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006;20(6):1085–101.
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017;112(1):18–35.
- Johnson C. Detection of Gallstones in Acute Pancreatitis: When and How? *Pancreatology* [Internet]. 2010;10(1):27–32.
- Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012;49(1):18–31.
- Kiryama S, Gabata T, Takada T, Hirata K, Yoshida M. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010; 17:24–36.
- Zaheer A, Singh VK, Qureshi RO, Fishman EK. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines. *Abdom Imaging*. 2013; 38:125–36.
- Fogel EL, Sherman S. ERCP for Gallstone Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014;150–7.
- Kot M, Kuchinka J. Iatrogenic bile duct injuries – clinical problems. *Pol Przegl Chir*. 2014;86(1):17–25.
- Limaylla-Vega, H; Vega-Gonzales E. Iatrogenic lesions of the biliary tract. *Soc Gastroenterol del Perú*. 2017;37(9):350–6.
- Nagral S. Anatomy relevant to cholecystectomy. *J Minim Access Surg*. 2005;1(2):53–8.
- Bharathy KGS, Negi SS. Postcholecystectomy bile duct injury and its sequelae: Pathogenesis, classification, and management. *Indian J Gastroenterol*. 2013;33(3):201–2015.
- Parlak E. Endoscopic Treatment of Patients with Bile Duct Stricture After Cholecystectomy: Factors Predicting Recurrence in the Long Term. *Dig Dis Sci*. 2015;60(6):1778–86.

34. Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, Hahne JC, Passalacqua R, Tomasello G, et al. Biliary tract cancer: Current challenges and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2019; 11:379–88.
35. Eaton, J., Talwakar, J., Lazaridis, K. Gores, G., Lindor K. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. *Gastroenterology*. 2013;145(3):1–33.
36. Liu Z, Zhou Y, Shi L, Yin Z. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatolithiasis: a case-control study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int [Internet]*. 2011;10(6):626–31.
37. Abdalla EK, Forsmark CE. Case Report Monolobar Caroli's Disease and Cholangiocarcinoma. *HPB Surg*. 1999;11(4):271–6.
38. Matsumoto K, Onoyama T, Kawata S, Takeda Y, Harada K. Hepatitis B and C Virus Infection is a Risk Factor for the Development of Cholangiocarcinoma. *Intern Med*. 2014; 53:651–4.
39. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Apr 1;17(4):302-310. doi: 10.6004/jnccn.2019.0019.
40. Sainani NI, Catalano OA, Holalkere N-S, Zhu AX, Hahn PF, Sahani D V. Cholangiocarcinoma: Current and Novel Imaging Techniques. *RadioGraphics*. 2008;28(5):1263–87.
41. Mann D V., Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: Clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(5):474–9.
42. Vogl TJ, Schwarz WO, Heller M, Herzog C, Zangos S, Hintze RE, et al. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): Comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. *Eur Radiol*. 2006;16(10):2317–25.
43. Zhang H, Zhu J, Ke F, Weng M, Wu X, Li M, et al. Radiological Imaging for Assessing the Respectability of Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015;1–11.
44. Van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, Busch ORC, Van Tienhoven GJ, Lameris JS, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): Extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol [Internet]*. 2011;37(1):65–71.
45. Aktas G, Kus T, Balkan A, Metin T, Gulsen MT, Abali H. Prognostic factors in patients with advanced extrahepatic cholangiocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98 (8):1–16.
46. Shaffer EA. Gallbladder Cancer: The Basics. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;4(10):737–41.
47. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol*. 2014;6(1):99–109.
48. Machado NO. Porcelain Gallbladder: Decoding the malignant truth. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016;16:416–21.
49. Rostain F, Hamza S, Drouillard A, Faivre J, Bouvier AM, Lepage C. Trends in incidence and management of cancer of the ampulla of Vater. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):10144–50.
50. Zheng-Pywell R, Reddy S. Ampullary Cancer. *Surg Clin North Am [Internet]*. 2019;99(2):357–67.
51. Fernández Aceñero MJ, Martínez Useros J, Díez-Valladares L, Ortega-Medina L, Pérez Aguirre E, de la Serna Esteban S, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Rev Esp Patol*. 2018;51(4):210–5.
52. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, Labianca R, Löhr JM, Neoptolemos J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes. *Pancreatol*. 2015;15(1):8–18.
53. Wong JC, Lu DSK. Staging of Pancreatic Adenocarcinoma by Imaging Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2008;6(12):1301–8.