

ارزیابی میزان بقای بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم در بیمارستان دکتر

شریعتی تهران، ۱۳۷۵-۸۲

دکتر جواد میکائیلی^۱، دکتر مرتضی خطیبیان^۲، دکتر زهره موحدی^۳، دکتر حسین قربانی بهروز^۴، دکتر رضا ملکزاده^۵

E-mail: mikaeli@ams.ac.ir

استادیار گروه داخلی پزشک عمومی^۴ متخصص بیماری های داخلی^۵ استاد گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف: کلانژیوکارسینوم سرطان اپی تلیوم مجاری صفر اوی است. اگر چه این تومور شایع نیست ولی میزان مرگ و میر آن بالا است. بقای ۵ ساله بیماران فقط ۵٪ است. اکثر بیماران در مرحله‌ای که تومور غیرقابل برداشت (irresectable) است مراجعه می‌کنند بنابراین درمان تسکینی (palliative) نقش مهمی در بهبود علایم این بیماران دارد.

روش کار: ۴۳ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم در طی سال های ۱۳۷۵-۸۲ که بر اساس ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography) تشخیص داده شده بودند وارد مطالعه شدند و از نظر دموگرافیک، علایم بالینی، پاراکلینیک و عوامل خطرساز بررسی و میزان بقای آنان با و بدون استنت گذاری مقایسه شد.

یافته ها: ۲۷ نفر (۶۲٪) بیماران مرد و ۱۶ نفر (۳۷٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران ۶۵ سال بود. کولیت اولسراتیو همراه کلانژیت اسکلروزان اولیه فقط در یک بیمار وجود داشت. شکایت اصلی بیماران زردی، کاهش وزن و خارش بود. در ۷ نفر بیمار استنت به وسیله ERCP در مجاری صفر اوی قرار داده شد در سایر موارد به علت عدم موفقیت در گذاشتن استنت یا عدم رضایت بیمار درمان خاصی انجام نشد. میزان متوسط بقا در کل بیماران ۱۲۵ روز بود. بقای بیماران استنت دار (۰-۷ ماه) در مقایسه با بیماران بدون استنت (۴ ماه) اختلاف آماری معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: در مطالعه حاضر کلانژیوکارسینوم کمتر بطور همزمان با کولیت اولسراتیو و کلانژیت اسکلروزان اولیه دیده شده است. اکثر بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم در مرحله‌ای مراجعه می‌کنند که تومور غیرقابل برداشت است و درمان تسکینی فقط علایم بالینی بیمار را بهبود می‌بخشد ولی تأثیر چشمگیری بر بقای بیمار ندارد.

واژه های کلیدی: کلانژیوکارسینوم، استنت، درمان تسکینی

تاریخ وصول: ۸۳/۹/۱۹ درخواست اصلاحات نهایی: ۸۳/۱۱/۶ پذیرش: ۸۴/۳/۱۶

میزان بروز بیماری با افزایش سن بیشتر می‌شود [۱-۲].

میزان بروز بیماری در آمریکا بین دو تا سه هزار مورد در سال است ولی بروز این بیماری در کشورهای آسیای جنوب شرقی و شرق اروپا بیشتر است [۳].

۵۰-۹۰ درصد بیماران در مرحله‌ای مراجعه می‌کنند که تومور غیرقابل برداشت بوده و فقط حدود ۲۵٪ از موارد کلانژیوکارسینوم در زمان تشخیص از نظر

مقدمه

کلانژیوکارسینوم سرطان اپی تلیوم مجاری صفر اوی است که از مجاری صفر اوی داخل یا خارج کبدی منشاء می‌گیرد. اگر چه این تومور شایع نیست ولی میزان مرگ و میر آن بالا است. این تومور حدود ۳٪ تمام بدخیمی‌های دستگاه گوارش را تشکیل می‌دهد و شیوع آن در اتوپسی حدود ۱۰-۴۶٪ درصد می‌باشد.

افراد مبتلا کمتر دچار زردی می‌شوند و درد مبهم در قسمت راست فوکانی شکم و کاهش وزن دارند. با توجه به این که تاکنون بررسی جامعی در مورد کلانژیوکارسینوم در ایران انجام نشده است این مطالعه به بررسی خصوصیات دموگرافیک، عالیم بالینی، آزمایشگاهی و میزان بقای این بیماران با و بدون استنت گذاری پرداخته است.

روش کار

این مطالعه به صورت Case Series انجام شد. بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم که در طی سال‌های ۱۳۷۵-۸۲ در بخش گوارش بیمارستان دکتر شریعتی تهران بستری شده بودند، بررسی و در نهایت ۴۳ بیمار واحد شرایط انتخاب شدند. به این علت که تومورهای سر پانکراس می‌توانند باعث انسداد مجاري صفراوی خارج کبدی شوند و منظره کلانژیوکارسینوم را در ERCP^۳ تقليد کنند. در همه بیماران سونوگرافی و سی‌تی‌اسکن شکم انجام شد ولی در این بررسی‌ها تومور اولیه در پانکراس دیده نشد.

بررسی مجاري صفراوی در حین ERCP با روش Brush Cytology از سال ۱۳۸۰ در بیمارستان شریعتی راه‌اندازی شده است. ۱۴ نفر از بیماران در این مطالعه با این روش بررسی شدند و در ۹ بیمار نتیجه مثبت بود یعنی سلول‌های بدخیم در سیتولوژی مشاهده شد در ۵ بیمار جواب منفي بود.

این بیماران به علت گسترش زیاد تومور به داخل کبد، درگیری هم زمان هر دو شاخه راست و چپ کبدی، متاستاز، بیماری‌های همزمان قلبی-ریوی و عدم رضایت بیمار و خانواده وی جهت عمل جراحی انتخاب شدند.

این بیماران به دو گروه تقسیم شدند:

۱- گروه اول که تحت استنت گذاری مجاري صفراوی قرار گرفتند.

جراحی قابل برداشت هستند [۱]. بنابراین درمان تسکینی نقش مهمی در ارتقای کیفیت زندگی این بیماران دارد. هدف درمان تسکینی بهبود علایم خارش، زردی، درد و بهبود کیفیت زندگی است.

بروز بیماری اندکی در مردان بیشتر است که علت این امر شاید شیوع بیشتر کلانژیت اسکلروزان اولیه در مردان است [۲]. عوامل مستعد کننده بیماری شامل عفونت‌های انگلی مجاري صفراوی (Opisthorchis Viverrini و Clonorchis Sinensis) که در جنوب شرقی و شرق آسیا شایع هستند، اختلالات مادرزادی فیبروکیستیک مثل کیست کولدوک و سندروم کارولی، کلانژیت اسکلروزان اولیه، کولیت اولسراتیو، تماس شغلی با مواد سرطان‌زا احتمالی در صنایعی مثل لاستیک‌سازی و سنگ‌های صفراوی داخل کبدی می‌باشد اما در بیشتر بیماران عامل مستعد کننده یافت نمی‌شود [۳-۷].

کلانژیوکارسینوم معمولاً زمانی علامت‌دار می‌شود که تومور موجب انسداد مجاري صفراوی و اختلال در تخلیه صفرا شود. اغلب بیماران با ایکتر بدون درد مراجعه می‌کنند. عالیم دیگر شامل خارش (۶۶٪) درد شکم (۵۰-۳۰ درصد) و تب (۲۰٪) می‌باشد [۸]. سایر عالیم مربوط به انسداد صفراوی شامل کمرنگی مدفوع و پررنگی ادرار است. عالیم فیزیکی شامل زردی (۹۰٪)، بزرگی کبد (۴۰-۲۵ درصد) و وجود توده در قسمت فوکانی و راست شکم (۱۰٪) است، که در صورت بروز کلانژیت دیده می‌شود [۱۱-۱۲].

از نظر یافته‌های آزمایشگاهی افزایش بیلی‌روبنین تام و مستقیم و آکالن فسفاتاز (۲-۱۰ برابر) در این بیماران وجود دارد. انسداد مزمن مجاري صفراوی معمولاً باعث اختلال عملکرد کبد و افزایش آمینوترانسفرازها و زمان پروترومبین^۴ و کاهش آلبومین سرم می‌گردد [۱۲].

کلانژیوکارسینومی که فقط مجاري صفراوی داخل کبدی را درگیر کند با تابلویی متفاوت تظاهر می‌کند.

¹ Right Upper Quadrant

² Prothrombin Time

³ Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography

⁴ Right and Left Hepatic Ducts

گروه اول و ۴ نفر از بیماران گروه دوم) تومور در یک سوم میانی و در ۵ بیمار (۴ نفر از گروه اول و یک نفر از گروه دوم) تومور در یک سوم تختانی قرار داشت. در این مطالعه ۱۸/۶٪ بیماران سنگ کیسه صفراء داشتند و در هیچ بیماری سنگ مجاری صفر اوی گزارش نشد. از نظر آزمایشگاهی میزان آلتکان فسفاتاز بین ۲۴۰ تا ۴۵۵ (بطور متوسط ۱۲۰/۱) بیلی رویین توtal ۰/۴۹-۰/۴۵۵ (متوسط ۰/۲۹) و بیلی رویین مستقیم ۰/۳۳-۰/۲۳ (متوسط ۰/۳۱) بوده است. از ۴ بیمار ۴۰ نفر در طول پیگیری فوت نمودند و پیگیری ۳ بیمار (یک نفر از بیماران گروه اول و دو نفر از بیماران گروه دوم) بدلیل تغییر محل سکونت مقدور نشد. از ۴ بیمار فوت شده ۰/۴۵٪ کمتر از ۲ ماه، ۰/۳۵٪ بین ۳ تا ۵ ماه و ۰/۲۰٪ بقای بیشتر از ۶ ماه داشتند.

از ۴ بیمار پیگیری شده در ۲۶ بیمار (گروه اول) استنت تعییه شده و ۱۴ بیمار (گروه دوم) بدون استنت بودند. متوسط بقای بیماران استنت دار $0.7 \pm 0.7/3.99$ ماه و بیماران بدون استنت 4.52 ± 4 ماه بوده است. از نظر آماری اختلاف معنی داری بین میانگین بقای افرادی که استنت داشتند با افراد بدون استنت وجود نداشت و استنت فقط علیم بالینی مثل خارش و زردی را بهبود بخشیده ولی تاثیر چشمگیری روی بقای بیمار نداشته است.

بحث

شیوع کلانژیوکارسینوم اندکی در مردان بیشتر است، این امر ممکن است به علت شیوع بیشتر کلانژیت اسکلروزان اولیه به عنوان یکی از علل مستعد کننده بیماری در مردان باشد [۱۱ و ۱۳]. در مطالعه حاضر بروز بیماری در مردان قدری بیشتر بود، گرچه تنها یک نفر از بیماران، مبتلا به کولیت اولسراتیو و کلانژیت اسکلروزان اولیه بود. میانگین سنی بیماران در این مطالعه ۶۵ سال بود و بیش از سه چهارم بیماران (۷۷٪) ۶۰ ساله و یا مسن تر بودند. به طور کلی میزان بروز بیماری با افزایش سن بیشتر می شود و بیماران به طور معمول در محدوده سنی ۵۰-۷۰ سال مراجعه می کنند. بیماران مبتلا به کلانژیت اسکلروزان اولیه و بیمارانی که

۲- گروه دوم که به علت عدم موفقیت در گذاشتن استنت و یا عدم رضایت بیمار کار درمانی خاصی انجام نشده بود.

بیمارانی که جهت عمل جراحی به بخش جراحی انتقال یافته بودند در این مطالعه وارد نشدند. کلیه اطلاعات مربوط به خصوصیات دموگرافیک، عوامل مستعد کننده، علیم بالینی و آزمایشگاهی بیماران در پرسشنامه ثبت شد و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها

۴۳ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم بررسی شدند که از این تعداد ۲۷ نفر (۰/۶۲٪) مرد و ۱۶ نفر (۰/۳۷٪) زن بودند. حداقل سن بیماران ۲۶ و حداقل آن ۸۵ سال با میانگین سنی ۶۵ سال بود. سه چهارم بیماران ۶۰ سال با بیشتر سن داشتند (جدول ۱). در این مطالعه فقط یک بیمار (۰/۲٪) مبتلا به کولیت اولسراتیو و کلانژیت اسکلروزان اولیه وجود داشت. علیم بیماران در زمان مراجعه شامل زردی (۰/۹۵٪)، کاهش وزن (۰/۰۳٪)، خارش (۰/۷۹٪)، درد شکم (۰/۵۳٪)، پررنگی ادرار (۰/۴۸٪)، تب (۰/۱۶٪)، لرز (۰/۰۲٪) و بزرگی کبد در معاینه بود.

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم بر اساس گروه سنی

گروه سنی	فراروانی	درصد	تعداد
زیر ۶۰ سال	کلانژیت	۱۰	۲۳/۳
۶۰-۶۹	کولیت اولسراتیو	۱۴	۳۲/۵
۷۰ سال به بالا	کولیت اولسراتیو	۱۹	۴۴/۲
جمع کل		۴۳	۱۰۰

محل کلانژیوکارسینوم در مجاری صفر اوی خارج کبدی در ۳۰ بیمار از مجموع ۴۳ بیمار در یک سوم فوکانی مجاری صفر اوی قرار داشت (۱۹ نفر از بیماران گروه اول که استنت تعییه شد و ۱۱ نفر از بیماران گروه دوم که درمانی نگرفتند) در ۸ بیمار (۴ نفر از بیماران

گذاشتن استنت با بهبود کیفیت زندگی و عملکرد اجتماعی همراه بود[۱۸].

جراحی با پس (هپاتیکوژنوسوتومی، کلدوكوژنوسوتومی یا کله سیستوژنوسوتومی) روش جراحی اولیه برای تسکین انسداد صفراآوری در کلانژیوکارسینوم است ولی با عوارض اعمال جراحی بزرگ همراه است. عمل جراحی با پس باعث کاهش زردی در باقیمانده عمر می‌شود ولی طول عمر را افزایش نمی‌دهد. در تعدادی از مطالعات میزان بقا و تسکین عالیم با استنت-گذاری از طریق آندوسکوپ در مقایسه با جراحی با پس مشابه بوده است[۱۹-۲۱]. در مطالعه چانگ^۲ و همکاران از هنگ کنگ که روی ۱۳۱ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم انجام شد، با وجود ارتقای کیفیت زندگی بیماران به ویژه در تومورهای قسمت تحتانی مجرای صفراآوری میزان بقا به طور متوسط ۱/۹۳ ماه بود[۲۲]. به علت مشکلات تکنیکی انجام آناستوموز داخل کبدی و خطر عمل جراحی و عدم افزایش بقا با جراحی تسکینی برای تومورهای قسمت فوقانی مجرای صفراآوری استنت-گذاری از طریق جلدی یا آندوسکوپی بر جراحی با پس ترجیح داده می‌شود[۳، ۲۳-۲۵].

از نظر اقتصادی هزینه استنت-گذاری در مقایسه با جراحی پایین‌تر است، استنت‌های فلزی جدید در مقایسه با انواع پلاستیکی دیرتر دچار انسداد می‌شوند بنابراین^۴ نیاز به تعویض استنت کمتر می‌شود. در مطالعه دپالما^۵ و همکاران متوسط بقا ۵۹ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم که تحت درمان تسکینی به صورت استنت-گذاری قرار گرفته در ۱۴۰ روز بود[۲۶]. در مطالعه حاضر متوسط بقا بیماران استنت‌دار ۷۶۹/۴ ماه و بیماران بدون استنت ۴ ماه بوده است و از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین میانگین بقا در دو گروه وجود نداشت و استنت فقط عالیم بالینی بیمار را بهبود می‌بخشد ولی تاثیر چشمگیری بر بقا بیمار نداشت. با توجه به پیش‌آگهی بد و سیر کشنه کلانژیوکارسینوم و نیز چون اکثر بیماران در مرحله‌ای مراجعه می‌کنند که تومور غیرقابل برداشت می‌باشد[۱]. در نتیجه درمان تسکینی نقش مهمی در این بیماران دارد. هدف درمان پالیاتیو تسکین عالیم خارش، زردی، درد و بهبود کیفیت زندگی است. در مطالعه ابراهام^۳ و همکاران که روی ۵۰ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم انجام شد کاهش بیلی روبین بعد از

کیست های کلدوك دارند دو دهه زودتر مبتلا می‌شوند[۱۴]. ۳۰٪ موارد کلانژیوکارسینوم در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو و کلانژیت اسکلروزان اولیه ایجاد می‌شود ولی در این مطالعه فقط یک بیمار (۳٪) مبتلا به کولیت اولسراتیو و کلانژیت اسکلروزان اولیه وجود داشت، شاید به این دلیل متوسط سن بیماران ما بالاتر از آمار سایر کشورها است. براساس مطالعات انجام شده شیوع سنگ صفراآوری در مبتلایان به کلانژیوکارسینوم در حدود ۳۰٪ بود که مشابه جمعیت کنترل است. در مطالعه حاضر نیز در ۸ بیمار (۱/۱۶٪) سنگ کیسه صفرا وجود داشت، بنابراین سنگ کیسه صفرا معمولاً به عنوان عامل خطرساز برای کلانژیوکارسینوم مطرح نیست. البته در یک مطالعه که ۶ بیمار با سابقه برداشتن کیسه صفرا (کله-سیستکتومی) به مدت ۱۰ سال پیگیری شدند، کاهش خطر کلانژیوکارسینوم بعد از برداشت کیسه صفرا مشاهده شد[۱۵] و نیز در مطالعه رومالا^۱ و همکاران کلانژیت اسکلروزان اولیه و سنگ کیسه صفرا با اندازه بیشتر از ۶ سانتی متر به عنوان عوامل زمینه ساز کلانژیوکارسینوم مطرح شده است[۱۶].

با Brushing محل تنگی بدخیم از طریق آندوسکوپی یا از طریق جلدی در ۶۰-۷۰ درصد موارد سلول‌های بدخیم در سیتولوژی مشاهده می‌شود [۵]. در مطالعه حاضر بررسی مجاري صفراآوری با روش Brush Cytology در ۱۴ نفر از بیماران انجام شد که در ۹ بیمار (۶۴٪) سلول‌های بدخیم در سیتولوژی دیده شد. در مطالعه ارنست^۲ و همکاران نیز در ۷۰٪ بیماران سلول‌های بدخیم با این روش مشاهده شده است[۱۷]. ۹۰ درصد بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم در مرحله‌ای مراجعه می‌کنند که تومور غیرقابل برداشت می‌باشد[۱]. در نتیجه درمان تسکینی نقش مهمی در این بیماران دارد. هدف درمان پالیاتیو تسکین عالیم خارش، زردی، درد و بهبود کیفیت زندگی است. در مطالعه ابراهام^۳ و همکاران که روی ۵۰ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم انجام شد کاهش بیلی روبین بعد از

¹ Rumalla

² Ahrendt

³ Abraham

⁴ Cheung

⁵ De Palma

مناسب جهت تشخیص زودرس بیماری در مراحل قابل درمان ضروری است.

منابع

- 14- Abu-Hamda EM, Baron TH. Endoscopic management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004 May; 24(2):165-75.
- 15- Ekbom A, Hsieh CC, Yuen J, Trichopoulos D, McLaughlin JK, Lan SJ, et al. Risk of extrahepatic bile duct cancer after cholecystectomy. *Lancet.* 1993 Nov; 342(8882): 1262-5.
- 16- Rumalla A, Petersen BT. Diagnosis and therapy of biliary tract malignancy. *Semin Gastrointest Dis.* 2000 Jul; 11(3):168-73.
- 17- Ahrendt SA, Nakeeb A, Pitt HA. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001 Feb;5(1):191-218.
- 18- Abraham NS, Barkun JS. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec; 56(6): 835-41.
- 19- Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet.* 1994 Dec; 344(8938):1655-60.
- 20- Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg.* 1988 Dec; 75(12):1166-8.
- 21- Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Fritsch J. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline. *Gut.* 1998 Jan; 42(1):76-80.
- 22- Cheung KL, Lai EC. Endoscopic stenting for malignant biliary obstruction. *Arch Surg.* 1995 Feb; 130(2):204.
- 23- Martin RC, Vitale GC. Cost comparison of endoscopic stenting vs surgical treatment for unresectable cholangiocarcinoma. *Surg Endosc.* 2002 Apr; 16(4):667-70.
- 24- Rumalla A, Baron TH. Evaluation and endoscopic palliation of cholangiocarcinoma. Management of cholangiocarcinoma. *Dig Dis.* 1999; 17(4):194-200.
- 25- Banerjee B, Teplick SK. Nonsurgical management of primary cholangiocarcinoma. Retrospective analysis of 40 cases. *Dig Dis Sci.* 1995 Mar; 40(3):701-5.
- 26- De Palma GD, Pezzullo A. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2003 Jul; 58(1):50-3.
- 1- Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis.* 1994 May; 14(2):109-14.
- 2- Henson DE, Albores-Saavedra J. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer.* 1992 Sep; 70 (6): 1498-501.
- 3- Yalcin S. Diagnosis and management of cholangiocarcinomas. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jan-Feb; 51 (55): 43-50.
- 4- Strasberg SM, Derbin JA. Yamada Textbook of Gastroenterology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 2326-40.
- 5- Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system, 10th ed. London: Blackwell Science, 1997: 641-8.
- 6- Rall JN, Chung RT, Rustgi A. Cholangiocarcinoma and other tumors of the liver, *Gastrointestinal cancers: biology, diagnosis and therapy.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995: 527.
- 7- Callea F, Sergi C, Fabbretti G, Brisigotti M. Precancerous lesions of the biliary tree. *J Surg Oncol Suppl.* 1993;3:131-3.
- 8- Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma. *Arch Surg.* 1993 Aug;128 (8):871-7.
- 9- Wetter LA, Ring EJ, Pellegrini CA, Way LW. Differential diagnosis of sclerosing cholangiocarcinomas of the common hepatic duct (Klatskin tumors). *Am J Surg.* 1991 Jan;161(1):57-62.
- 10- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* 1996 Oct;224(4):463-73.
- 11- Jules L, Dienstag, Kurt J. Isselbacher, Tumors of the liver and biliary tract, *Harrison's principles of internal medicine*, 16th ed. New York: Mc Graw Hill Co, 2005: 533-6.
- 12- Yap CK, Chee EN. Four year experience with cholangiocarcinoma: a survey of patients, clinical presentation, management and prognosis in two hospitals. *Singapore Med J.* 1992 Jun; 33(3):235-8.
- 13- Verbeek PC, Van Leeuwen DJ, de Wit LT, Reeders JW, Smits NJ, Bosma A. Benign fibrosing disease at the hepatic confluence mimicking Klatskin tumors. *Surgery.* 1992 Nov;112(5):866-71.