

담도암의 진단과 화학요법

전남 의대 내과학교실

윤 종 만

Diagnosis and Chemotherapy of Cholangiocarcinoma

Chong Mann Yoon, M. D.

Department of Internal Medicine Chonnam University Medical School.

담관암은 간내 또는 간외 담도의 상피 세포에 발생하는 악성 종양으로 간세포암에 비해 발생 빈도는 드물며 성장 속도가 완만하며 원격 전이가 많지 않음에도 불구하고 조기 진단이 어려운 암으로 부검예의 0.01% 내지 0.46%에서 발견되고 간에 발생하는 원발성 악성 종양의 10%미만을 차지한다¹. 호발 연령은 주로 50-60대에 발생하지만² 간세포암에 서와는 달리 남녀 빈도의 차이는 거의 없다. 담낭암이 담석과 70-90% 관련이 있는 것에 반하여 담관암에서는 20%이하에서 동반되며 발생 연령도 담낭암에 비해 10세 정도 일찍 발생하는 것으로 알려져 있다. 담도암은 무통성 황달을 동반하며 진단당시 황달이 심하고 주위 혈관 조직을 포함한 인근 장기로의 침윤이 있어 근치적 절제술을 시행할 수 없는 경우가 많아 예후가 불량하며 증상 치료나 보존적 치료로는 치료 결과가 만족스럽지 못하다. 지난 수십년 동안 진단 방법과 치료 기술의 눈부신 발전에도 불구하고 담도암에 의한 사망은 증가 추세이고 담도암은 주위로 전이될 때까지 증상이 거의 없어 조기 진단이 어렵고 발견 당시 이미 수술이 불가능한 경우가 많다. 근자에는 담관의 영상 진단법으로 복부 초음파 검사, 복부 전산화 단층 촬영, 경피 경간 담관 조영술 및 내시경적 역행성 담체관 조영술 등이 일반화되고 최근 경구적 담관 내시경 및 초음파 내시경 등이 개발되어 담관암의 진단이 보다 조

기에 할수 있게 되었고 담관암의 치료로는 근치적 절제술이 가장 좋지만 근치적 절제술이 불가능한 경우 비수술적 또는 수술적 방법에 의한 담관 배액술, 항암제 요법, 외부 방사선 요법, iridium등을 이용한 국소 방사선 요법등 다양한 치료법이 이용되고 있으며 근치적 수술을 위한 간엽 절제 병행이나 간이식 수술 등의 적극적인 치료법이 시도되고 있으나 아직 그 결과는 만족스럽지 못하다.

원인 인자

간세포암에서와는 달리 B형 간염이나 C형 간염, 간경변증, mycotoxin과의 연관성은 없는 것으로 보인다¹⁰. 특히 중국이나 우리나라같은 동남 아시아에서 호발하는데 이는 간디스토마나 *Opisthorchis viverrini*같은 간 흡충류 같은 기생충 감염과 관련이 있는 것 같다^{11,12}. 1900년 Kausturada에 의하여 인체에서 간흡충(*Clonorchis sinensis*) 감염과 원발성 간암의 합병례가 보고되고 있고 Hou¹³등에 의하여 이들의 상관성에 대한 연구가 역학적 및 조직학적으로 이루어졌으며 그 결과 간흡충증과 담도암의 발생과 긴밀한 관계가 있음이 밝혀졌다. *Fasciola hepatica*나 *Schistosomia japonica*같은 기생충 감염은 발암 유발인자로 작용하는것 같지는 않으며¹⁴. 간 흡충류는 담도 상피의 과형성과 선종양 증식을

야기하며 간내 담석과 관련이 있는 것으로 알려져 있다¹⁵. 그외 다낭종성 간질환이나 담관 낭종, 간내 담도의 선천성 확장을 보이는 Caroli질환, 염증성장질환과 빈번히 동반되는 경화성 담관염, 간내 결석, 담도결석등과 같은 담도의 만성 염증을 일으키는 여러 질환들에서 담도암의 발생 위험은 증가한다¹⁶⁻¹⁹. 우리나라에 많은 장티푸스 보균자에서 일반인에 비해 6배 정도 호발하고 Thorotrast에 노출된 환자에서 담도암은 가장 빈번히 발생하는 간 종양으로 알려져 있다.

진 단

임상 양상은 대개 오심, 구토, 식욕 부진, 체중 감소 등 비특이적이며 담석이 동반되지 않으면 통증은 드물다. 가장 흔한 증상은 무통성 황달로 그 시기는 발생 부위에 따라 크게 다르다. 간 문부에서 발생하는 종양은 크기가 작은 초기에도 폐쇄성 황달을 일으키는 반면 간실질내의 말단부 담도에서 발생하는 담도암은 충분히 크기가 큰뒤에야 비로소 간종대, 상복부 종괴, 배부통, 체중 감소 등의 증상이 발현된다³. 간내 담도암은 크기가 아주 커진뒤에 황달이나 복수등의 증상이 발현되는데 이는 종양이 좌측과 우측 간관 분기부로의 확장이나 자라나는 종양에 의해 반대편 담도가 눌러 발생하게 된다. 항생제 치료에 잘 반응하지 않는 급성 담도염을 보이는 경우 담도암을 의심해야 한다²⁰. 황달이외에도 복수나 간종대 등을 동반하는 경우가 많다. 담도암의 진단에 이용되는 검사실 소견을 간단히 살펴보면 혈중 Alkaline Phosphatase(이하 ALP로 약함)는 담도암의 90%이상에서 상승하게 되고³ 대부분의 경우(특히 간외 담도나 간종양부에서 발생하는 경우) 혈중 빌리루빈치의 상승을 보이는데²⁶담석을 동반한 황달 소견을 보이는 담관 협착 환자에서 혈중 빌리루빈치가 감별 진단에 도움이 될 수 있는데 담석 환자에서는 빌리루빈치가 대개 8mg/dL를 넘지 않으며 12mg/dL를 초과하면 악성 질환에 의한 담도 폐쇄를 시사한다.

간세포암에서와는 달리 α -fetoprotein(이하 AFP

로 약함)치는 5%이하에서 상승하며³ Carcino-embryonic antigen(이하 CEA로 약함)는 40 - 60%^{3,4}, Carbohydrate antigen 19-9(이하CA19-9로 약함)은 Lewis혈액형 항원과 관련이 있는 Oligosaccharide인 Sialylated lacta-N-fucopentosa 11와 반응한다고 알려져 있으며^{5,6} 이러한 세포 계열은 처음에는 대장암의 진단에 이용되었으나 근래 담관암과 췌장암에서 훨씬 높은 민감도를 보여 평균 80%이상에서 상승하며^{4,7} 골전이 없이 크기가 큰 담도암에서는 고칼슘혈증을 보이기도 한다⁸. 안 등⁹에 의하면 간내 담도암에서 간외 담도암보다 CEA의 진단적 민감도가 훨씬 높았고 혈청 CEA치의 상승은 간종양이 있을 때 간내 담도암의 진단에 유용하고 특히 60ng/ml이상일때는 주위 장기로의 전이를 강력히 시사한다고 한다. 이러한 성적등으로 미루어 보면 간내 악성 종양이 의심되면서 혈청 AFP치가 정상 범위에 있는 경우 담도암의 가능성이 높으며 이러한 경우 혈청 CEA, CA19-9측정이 감별 진단에 큰 도움이 될 것 같다.

영상학적 진단법에는 많은 종류가 있는데 이중 황달 있는 환자의 가장 중요한 초기 진단검사는 복부 초음파이다. 담석이 없으면서 하부 담관의 확장 소견 없이 간내 담도 확장 소견을 보이는 경우 간내 담도암을 의심해야 하며 초음파 소견상 정상 췌장과 심한 담관 폐쇄, 급격한 담관 폐쇄나 담관내 종괴에서 생긴 불규칙하고 지저분한 음향 음영을 보이는 경우 담관암을 의심해야 하며 간내 담관 확장은 있으나 간외 담관 확장 소견이 없으면서 확장된 우측과 좌측의 간내 담관의 연결이 없으면 Klatskin 종양을 의심해야 한다²⁷. 문부 담관암은 무통성 황달이 있는 환자에서 복부 단층 촬영에서 간내 담도 확장 소견과 더불어 정상 담관 소견 및 정상 간외 담관 소견을 보일 때 의심해야 한다. 고해상 thin-section CT scan은 종양의 위치에 대한 정보와 간과 간문 조직의 침범 정도에 대한 정보를 제공한다. 복부 초음파와 CT는 수술전 직접적인 전이나 전이에 의한 간내 종양 존재 유무나 임파절 전이를 암시해 주는 문맥 주위 임파절 존재 여부를 결정하는데 유용하다. 담관암의 진단에서 가장 중요하고

가에는 크게 도움이 못되는데 그 이유는 폐쇄부 하부의 해부학적 구조 파악에는 도움이 되지만 폐쇄상부 담도 평가에는 아무 정보도 줄 수 없다는 제약이 있다. 담관촬영술상 수술의 금기증이 없으면 간동맥 촬영술과 문맥 촬영을 시행하여 수술 가능 여부를 결정해야 한다. 간동맥이나 문맥의 광범위한 encasement시 완전 절제를 할 수 없기 때문에 문부담관암 환자에서 혈관조영술은 중요하다. 담관 조영술의 소견과 혈관 조영술상 종양에 의한 혈관 침범 소견을 종합하면 절제 불가능의 예측은 80%이상에서 가능하다.²⁹

무통성 담낭 축지(Courvoisier's 징후)는 허부 담도나 총담관의 췌내 부위 종양시 나타날 수 있지만 담낭이 늘어나지 않았다 해서 허부 담도암을 배제할 수는 없다. 최근 개발된 나선식 CT는 한 번의 호흡 정지 상태에서 검사하고자 하는 모든 부위를 체계적 데이터로 얻어 이를 임의의 간격으로 후향적 재구성하여 작은 종괴도 인지할 수 있고 조영제 100-120cc를 초당 2cc속도로 급속 주입하여 40초후부터 20초간 초당 5mm스캔 두께로 10cm를 스캔하여 원하는 방향으로 재구성하는 다평면 재구성(multiplanar reformation, MPR)을 이용하여 보다 정확한 진단이 가능하게 되었다²¹. 담도암의 진단 모식도를 보면 다음과 같다³⁰(그림 1).

화학요법

담도암이 국소 진행되어 수술이 불가능하거나 원격 전이된 환자에서 화학 요법은 일차치료나 국소 치료의 보조 치료로 이용되는데 최근 적극적인 국소치료로 인해 장기 생존이 늘고 있어 치료 성적 향상을 위한 다각적 병용치료의 한부분으로서의 역할이 중요시되고 있다.

필요한 부위에 고농도의 약물을 투여하는 delivery system인 implantable vascular access device는 크게 나누어 3종류가 있는데 이는 venous Port-A-Cath를 이용한 venous access, arterial Port-A-Cath를 이용한 arterial access, peritoneal Port-A-Cath를 이용한 peritoneal access 등이 있으며 Venous access를

가장 많이 이용하고 있다. 방법은 catheter를 subclavian vein에 위치시키고 ventral chest wall에 피하 pocket을 만들어 venous Port-A-Cath를 위치시킨후 이곳을 통해 항암제 등을 주입한다. implantable vascular access device의 합병증으로는 감염과 혈전증 및 카테타 폐쇄 등이 있다²².

1. 단일 약제 화학요법

담도암에는 잘 알려진 효과적인 약물이 없으며 5-FU가 치료의 근간이 되고 있으나 5-FU단일 약제 항암 요법은 비교적 효과가 적다. 담도암에서 가장 널리 연구된 단일 약제는 mitomycin C와 5-FU이다. 항암제중 5-Fluorouracil(5-FU)가 가장 연구가 많이 되었으며 10-24%의 반응률을 보이고 단일 약제로 반응률이 가장 높은 약제는 mitomycin C로 47%의 반응률이 보고되었다²³. 그러나 이러한 성적은 후기 연구에서는 확인되지 않았다. 이외에도 streptozotocin, methyl-CCNU, BCNU, Adriamycin 등이 이용되고 있으며 평균 반응률은 16%정도이다. 이중 5-FU는 반응률이 10-24%이면서 독성이 가장 적은 것을 감안하면 가장 널리 사용될 수 있을 것이다(표 1).

표 1. 담도암의 단일 약제 화학 요법

약 제	부분 반응률(%)
5-Fluorouracil	3/ 30(10) 3/ 23(13) 4/ 17(24)
Streptozotocin	0/ 14(0)
Methyl- CCNU	1/ 17(6)
Mitomycin C	7/ 15(47) 0/ 10(0)
m-AMSA(amsacrine)	2/ 23(9)
BCNU	2/ 2(100)
Doxorubicin	1/ 1(100)
Neocarzinostatin	1/ 1(100)
Single drug response rate	24/153(16)

CCNU ; chloroethyl-cyclohexyl-nitrosourea, lomustine

BCNU ; 1, 3, bis(B-chloroethyl)-1-nitrosourea, carmustine

2. 담도암의 복합 화학요법

단일 약제 반응률이 20%미만으로 낮기 때문에 치료 성적 향상을 위해 여러 약물의 복합 요법이 시행되었는데 그중 5-FU, doxorubicin, mitomycin C(FAM) 3제 요법이 31%의 반응률과 8.5개월의 생존을 보였다. 그외 다른 화학요법의 병용치료 성적은 다음과 같다(표 2).

European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)에서 진행된 담도암과 담낭암에서 전신적인 mitomycin C에 대한 연구 결과 30명중 단지 3명만이 반응을 보였다³¹. 담도암에서 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)의 무작위 전향적 연구에서 5-FU단독 투여군을 대조군으로 하고 streptozotocin과 lomustine(CCNU)를 각각 복합투여한 군의 반응률은 평균 9%정도로 세군간 차이가 없어²⁴ 치료 성적을 최소한 30%이상 올릴 수 있는 약제들의 복합 요법의 전향적 연구가 필요하다.

3. 간동맥내 국소 주입 화학요법

담도암의 약 50%에서 국소 림프절 전이가 있고, 간, 복막전이(50%), 폐(10-15%), 골전이(10%), 신장 및 뇌(2-3%) 등의 순으로 전이된다. 담도의 혈액 공급은 주로 간동맥을 통해 이루어지므로 간동맥내 국소 주입 화학 요법이 국소적으로 진행된 담도암에서 치료 방법으로 이용된다. 국소 치료 방법으로 최근 많이 이용되는 화학 요법제의 간동맥내 국소 주입법은 전신 부작용을 줄이고 담도에 선택적으로 고용량의 약제가 도달되어 국소 조절에 효과적이며 주로 간동맥내에 위치시킨 arterial Port-A-Cath를 통해 약제를 주입한다. 직장암에서 방사선 치료와 병행한 간동맥내 5-FU주입은 상당한 생존 기간 연장을 보여 상부 위장관내에도 적용하게 되어 ECOG에서 국한된 췌담도 종양에서 6-7주동안 지속적인 5-FU주입하여 연구를 하였는데 이 연구가 생존을 연장할 수 있는지는 더 많은 연구가 필요하다(표 3).

Reed 등²⁵은 담도암 9례에서 동맥내 5-fluorode-

oxyridine(5-FUDR)을 주입하여 임상적으로 의의있는 퇴행을 보였다²⁵. 5-FU의 간동맥내 주입으로 33%의 반응률이 보고된 이래 FUDR, mitomycin C 등이 이용되어 평균 45%의 반응률을 보여 정맥 화학 요법에 비해 반응률은 물론 생존기간의 연장과 생활의 질적 향상을 보여 준다.

4. 방사선 치료와 화학 요법의 병용요법

화학요법 단독만으로 성적이 좋지 않아 방사선

표 2. 담도암의 복합 화학 요법 성적

약 제	반응률(%)
Oral 5-FU	3/30(10)
Oral 5-FU + streptozotocin	2/26(8)
Oral 5-FU + methyl-CCNU	3/31(10)
FAM(5-FU +DOX + mitomycin C)	4/14(29)
	1/ 1(100)
Doxorubicin + bleomycin	1/ 5(20)
Ftorafur + DOX + BCNU	3/ 7(43)
Etoposide + 5-FU	2/ 2(100)
UFT+ DOX	1/ 4(25)
UFT+ DOX + cisplatin	1/ 2(50)
Epirubicin + 5-FU + mitomycin C	0/ 1(10)
IL-2+ LAK + cyclophosphamide	1/ 1(100)
Over-all multiagent response rate	17/94(18)

5-FU; 5-Fluorouracil DOX; doxorubicin
UFT;Ftorafur IL; interleukin
LAK; lymphokine-activating killer

표 3. 담도암의 간동맥내 국소 주입 화학 요법의 성적

약 제	반응률(%)
5-FU	1/ 3(33)
FUDR	9/15(60)
	5/11(45)
	2/10(20)
	2/ 2(100)
Doxorubicin	1/ 2(50)
Cisplatin+ 5-FU + mitomycin C	1/ 1(111)
Epirubicin	0/ 3(0)
Overall intraarteriol response rate	21/47(45)

*;담낭암 포함 5-FU; 5-Fluorouracil
FUDR; Fluoro-deoxyuridine

치료와 병용요법이 시도되었다. Robertson 등³²은 절제 불능 국소 진행된 담도암에서 FUDR의 간동맥내 국소 주입 화학 요법과 국한성 방사선 동시치료로 모든예에서 반응이 있었고 평균 생존기간이 19개월이었으며 2년 반응 지속률은 72%로 보고하였다. Radiation Treatment Oncology Group(RTOG) 연구에서도 방사선 치료와 화학 요법 병합 치료로 26.6%의 반응률과 평균 15.2개월의 생존을 보고하여 현재 수술 불능 담도암에서 가장 많이 연구되어 있는 치료 방법으로 그효과에 관한 추시를 요한다.

수술후 보조 화학요법

담도암은 근치 절제술후 국소 재발이 50-80%로 높다. Tompkins 등³³은 담도암 수술후 방사선치료, 화학 요법, 방사선 치료와 화학 요법 병용의 세군간에 생존율에 차이가 없다고 하였으나 근치 절제율이 23%에 불과하고 전향적 무작위 연구도 아니어서 신빙성이 높지 않다. 보조 화학 요법에 의한 치료 성적의 향상을 얻으려면 진행된 담도암에서도 30%이상의 반응을 보이는 약제라야하고 이러한 약제 선택의 전향적 무작위 연구가 필요한 실정이다 (표 4).

표 4. 담도암의 보조 방사선 화학 요법

치료방법	환자수	결과
RT + 5-FU	3	2/3(66~반응률)
RT + 5-FU, MeCCNU, mmC, DOX	7	2년 생존 18% 5년 생존 6%
RT+5-FU	10	평균 16개월 생존
RT+5-FU, DOX, Cisplatin+ ¹³¹ I-anti-CEA	32	50%반응률
RT + 5-FU, DOX, ¹³¹ I_ant=-CEA	22	
RT + intraarterial, iv 5-FU	6	평균 16개월 생존 4/6(66%반응률)

mmC; mitomycin C, RT; radiotherapy
5-FU; 5-fluorouracil Dox; doxorubicin
iv; intravenous

결 론

담도암은 질환 자체가 비교적 드물고 여러 치료 방침들의 효과가 진행된 담도암에서 충분한 재현력을 보여 주지 못해 표준 치료로 고려할 수는 없지만 담도암에서 단일 약제 화학 요법 반응률이 평균 14%, 복합 화학 요법의 반응률이 20-30%이고 간동맥 국소 주입 화학 요법의 반응률이 45%이며 동시 방사선 치료로 치료 성적이 점차 향상되고 있으므로 반응률이 높은 약제의 복합 및 적절한 화학 요법의 방법 고안이 필요하며 보다 적극적인 다각적 치료로 치료 성적 향상에 노력해야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Anthony PP : Tumors and tumor-like lesions of the liver and biliary tract. p.574. In Macsween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ(eds) : Pathology of the liver. 2nd Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987
2. Maram ES, Ludwig J, Kurland LT, Brian DD: Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts in Rochester, Minnesota, 1939-1971. Am J Epidemiol 109:152, 1979
3. Moto R, Kawarada Y: Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma and cystic adenocarcinoma of the liver. p.381. In Okuda K, Ishak KG(eds): Neoplasms of the liver Springer-Verlag, Tokyo, 1987
4. Jalako H, Kuusela P, Roberts P et al: Comparison of a new tumor markers, CA19-9, with α -fetoprotein and carcinoembryonic antigen in patients with upper gastrointestinal disease. J Clin Pathol 37:218, 1984
5. Magnani J, Brockhaus M, Smith D, Ginsburg V, Blaszczyk M, Mitchell K, Steplewski H : A Monosialoganglioside is a monoclonal antibody defined antigen of colon carcinoma, Science 212:

- 55,1981
6. Magnani J, Nilsson B, Brockhaus M, Zopf D, Steplewski Z, Koprowski H, Gins-burg V: A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N3-fucopentose 11. *J. Biol Chem* 257:14365, 1982
 7. Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, Tubbs R, Bukowi R, Deodhar SD: Measurement of a monoclonal antibody-defined antigen(CA19-9) in the sera of patient with malignant and nonmalignant diseases. Comparison with Carcinoembryonic Antigen. *Cancer* 56:277, 1985
 8. OIdenburg WA, Vanheerden PA, Sizemore GW et al: Hypercalcemia and primary hepatic tumors. *Arch surg* 117:1363, 1982
 9. 안수열, 임학, 문미경, 최영식, 차태준, 서승연, 구자영, 박병채: 담도암에 대한 임상적 고찰. *대한내과학회잡지* 제42권 제2호 148-154 1992
 10. Anthony PP. Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract.p.574. In Macsween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ(eds). *Pathology of the liver*. 2nd Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987
 11. Schwartz DA: Cholangiocarcinoma associated with liver fluke infection: a preventable source of morbidity in Asian immigrants. *Am J Gastroenterol* 81:76, 1986
 12. Kurathong S, Lerdverasirikul P, Wonkpaitoon V et al : *Opisthorchis viverrini* cholangiocarcinoma A prospective, case-controlled study. *Gastroenterology* 89:151, 1985
 13. Hou PC: The relationship between primary carcinoma of the livers and infestation with *clonorchis sinensis*. *J Path Bact* 72:293, 1956
 14. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M et al: Primary liver cancer coincident with Schistosomiasis japonica. A study of 23 necropsies. *Cancer* 36:1483, 1975
 15. Nakanuma Y, Terada T, Tanka Y: Are hepatolithiasis and cholangiocarcinoma aetiologically related? A morphological study of 12 cases of hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Virchows Arch(A)* 406:43, 1985
 16. Landais P, Drunfeld JP, Dooz D et al: Chalangiocellular carcinoma in polycystic kidney and liver disease. *Arch Intern Med* 144:2274, 1984
 17. Voyles CR, Smadja C, Shands W, Blumgart LH: Carcinoma in choledochal cysts. Age-related incidence. *Arch Surg* 118:986, 1983
 18. Wee A, Ludwig L. Coffey RJ et al: Hepatobiliary carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hum Pathol* 16:719, 1985
 19. Yashimoto H, Ikeda S, Tanaka M, Matsmoto M: Intrahepatic cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis. *Gastrointest Endosc* 31:216, 1985
 20. Thompson JE Jr, Tompkin RK, Longmire WB Jr. Factors in the management of acute chalangitis. *Ann Surg* 1982;195:137.
 21. Zeman RK, Fox SH, Silverman PW, et al. Helical (Spiral) CT of the abdomen. *AJR* 1993;160:719
 22. Ecoff L, Barone RM, Simons RM: Implantable infusion port(Port-A Cath). *NITA* 1983(6):406
 23. Crooke ST, Bradner WT. Mitomycin C: a review. *Cancer Treat Rep* 1976;2:121
 24. Ravry MJR, Omura GA, Bartolucci AA, Einhorn L, Kramer B, Davila E. Phase II evaluation of cisplantin in advanced hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma A Southeastern Cancer Study Group trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70:311.
 25. Reed ML, Vaitkevicius VK, Al-Sarraf M, Vaughn CB, Singhakowinta A, Sexon-Porte M, Izbicki R, Baker L, Straatsma GW The practicality of chronic hepatic artery infusion therapy of primary and metastatic hepatic malignancies: ten-year results of 124 patients in a prospective protocol, *Cancer* 1981;47:402.
 26. Faintuck J, Levin R: Diagnosis of bile duct cancer. p. 299. In Wanebo HJ(ed): *Hepatic and biliary*

- cancer. MarCel Dekker, New York, 1982
27. Wheeler PG, Dawson JL, Nunnerly H et al: Newer techniques in the diagnosis and treatment of proximal bile duct carcinoma-an analysis of 41 consecutive patients. *Q J Med* 50:247, 1981
28. Elias E, Hamlyn AJ, Jain S et al: A randomized trial of percutaneous transhepatic cholangiography with the Chiba needle versus ERCP for bile duct visualization in jaundice. *Gastroenterology* 71:439, 1976
29. Voyles CR, Bowley NJ, Allison DJ et al: Carcinoma of the proximal extrahepatic biliary tree radiologic assessment and therapeutic alternatives. *Ann Surg* 197:188,1983
30. Harold O, Douglass JR., Susan Y Kim, Neal J. Meropol: Neoplasms of the extrahepatic bile duct. *Cancer med* 4th ed:1967
31. Taal BG, Audisio RA, Bleiberg H et al: Phase II trial of mitomycin C(MMC) in advanced gallbladder and biliary tree carcinoma. An EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann oncol* 4:607, 1991
32. Robertson JM, Lawrence TS, Dwozanin LM et al: Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *J Clin Oncol* 11(7): 1286, 1993
33. Tompkins RK, Saunders KD, Roslyn JJ et al: Changing patterns in diagnosis and management of bile duct cancer. *Ann Surg.* 211:614, 1990
-