

Revisión de conjunto

Tratamiento del colangiocarcinoma hiliar

M. Manzanera Díaz, C. Jiménez Romero, E. Moreno González, C. Moreno Sanz, D. Rodríguez Romano y P. Rico Selas
Servicio de Cirugía Digestiva y Trasplante de Órganos Abdominales (Prof. E. Moreno González). Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Resumen

Los colangiocarcinomas hiliares son neoplasias poco frecuentes que, por su localización anatómica, plantean importantes dificultades técnicas en la resección quirúrgica. La supervivencia a largo plazo sólo se consigue en los casos resecaados, por lo que es importante la identificación de los pacientes que presentan factores de riesgo, así como el diagnóstico precoz y la valoración de la reseccabilidad por un cirujano experimentado en cirugía hepatobiliar. En este trabajo se pretende dar una visión de conjunto del colangiocarcinoma hiliar, que abarca los factores de riesgo, el diagnóstico (las pruebas de laboratorio, las técnicas de diagnóstico por imagen, la anatomía patológica) y las distintas modalidades de tratamiento, especialmente la resección quirúrgica. Se comparan las tasas de reseccabilidad y la supervivencia a largo plazo tras la resección con intención curativa en las series más relevantes de la bibliografía. Asimismo, se exponen las modalidades de tratamiento paliativo quirúrgico y radiológico en los casos irresecables y las terapias adyuvantes utilizadas por los diferentes autores.

Palabras clave: *Colangiocarcinoma hiliar. Neoplasias. Tratamiento. Tumor de Klatskin.*

(*Cir Esp* 2001; 69: 159-168)

TREATMENT OF HILAR CHOLANGIOCARCINOMA

Hilar cholangiocarcinomas are rare neoplasms. Due to their anatomical location, surgical resection is technically difficult. Long-term survival is only achieved in patients who have undergone resection. Consequently, identification of patients with risk factors, early diagnosis and evaluation of resectability by a surgeon with experience in hepatobiliary surgery are essential. The aim of this study was to provide an overall view of hilar cholangiocarcinoma, including its risk factors, diagnosis (laboratory investigations, diagnostic imaging techniques, pathologic anatomy) and the various treatment modalities, especially surgical resection. We compare resectability and long-term survival rates after curative resection in the most important series reported in the literature. In addition, the treatment modalities used in palliative surgery and radiological treatment in non-resectable cases, as well as the adjuvant therapies used by different authors, are discussed.

Key words: *Hilar cholangiocarcinoma. Neoplasias. Treatment. Klatskin's tumor.*

Introducción

Las neoplasias del epitelio biliar son conocidas desde finales del siglo XIX. Sin embargo, las de localización específicamente hiliar fueron descritas por Klatskin¹, en el año 1965, en un trabajo en el que comunicó 13 casos de neoplasia de la confluencia de los conductos hepáticos. Desde esta publicación, este tipo de tumor es denominado "tumor de Klatskin".

La incidencia del colangiocarcinoma oscila entre el 0,01 y el 0,2%²⁻⁴. Esta incidencia presenta una variabilidad geográfica, siendo mayor en los países del sudeste asiático, especialmente en Tailandia, por la alta prevalencia de la parasitación de la vía

biliar en esta población. La edad de presentación se encuentra entre los 50 y 70 años, pero se estima que aproximadamente un 14% de los pacientes tienen menos de 45 años⁵.

Entre las lesiones malignas del epitelio biliar se incluyen las neoplasias de los conductos biliares intrahepáticos, extrahepáticos, de la vesícula biliar y de la ampolla de Vater. Estos tipos de neoplasia son diferentes desde el punto de vista clínico y epidemiológico y, por tanto, deben ser considerados de forma separada. Se estima que entre el 60 y el 80% de los colangiocarcinomas son perihiliares^{6,7}, mientras que los colangiocarcinomas intrahepáticos, que representan un 8% del total de los tumores hepáticos primarios⁸, se tratan como éstos. Por otro lado, los de localización distal se tratan de igual forma que los tumores cefalopancreáticos.

Las neoplasias de la vía biliar se asocian a un mal pronóstico, que es en general peor en los tumores proximales que en los distales, lo que puede deberse a que estos últimos se diag-

Correspondencia: Dr. C. Jiménez Romero.
Servicio de Cirugía Digestiva y Trasplante de Órganos Abdominales.
Hospital 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid.

nostican más precozmente². Los que pertenecen a un tipo histológico poco agresivo presentan supervivencias más prolongadas⁹⁻¹¹. La mortalidad se relaciona con la diseminación tumoral local y sus consecuencias, como son la ictericia obstructiva, la colangitis y el fracaso hepatocelular. A pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico por imagen, la detección precoz de estas lesiones continúa siendo difícil. Debido a que el tratamiento de la enfermedad cuando se encuentra evolucionada es meramente paliativo, la reducción de la mortalidad ha de enfocarse hacia la identificación de los pacientes que presenten factores de riesgo (colangitis esclerosante primaria, hepatolitiasis, quistes de la vía biliar, etc.) y hacia la detección precoz de estas neoplasias, con el fin de obtener las mayores tasas de reseccabilidad posibles.

Localización de los tumores de la confluencia biliar

Existen diversas clasificaciones de los colangiocarcinomas. Por su localización se clasifican como intrahepáticos, perihiliares y distales¹². No obstante, la clasificación más utilizada en la bibliografía es la propuesta por Bismuth y Corlette¹³, en 1975, modificada posteriormente^{14,15}, y que consta de cuatro categorías: tipo I (localizadas en el conducto hepático común), tipo II (afectan a la confluencia), tipos IIIa y IIIb (ocluyen los conductos hepático derecho e izquierdo, respectivamente) y tipo IV (ocluyen la confluencia de ambos conductos hepáticos o son multicéntricos).

Etiología

El origen celular preciso de colangiocarcinoma en humanos se desconoce. Existen trabajos experimentales sobre modelos animales que sugieren que los carcinógenos pueden inducir diferenciación neoplásica de las células prulipotenciales, hepáticas (*stem cells* u *oval cells*) próximas a la tríada portal, que a partir de lesiones preneoplásicas (estructuras hiperplásicas *duct-like*) darían lugar a un colangiocarcinoma¹⁵⁻¹⁹. No obstante, el proceso exacto de transformación maligna del epitelio no se ha determinado. La existencia de mutaciones en los genes del epitelio biliar neoplásico, como *k-ras*, *c-myc*, *c-neu*, *c-erb-b-2*, *c-met* y los genes supresores *p53* y *bcl-2*^{20,21}, apoya esta teoría. Estas mutaciones pueden dar lugar a cambios fenotípicos, como son la expresión de apomucinas características de la fase embrionaria, por ejemplo, MUC1²². Sin embargo, estas mutaciones no se producen exclusivamente en el epitelio biliar maligno, por lo que carecen en la actualidad de utilidad clínica.

Factores de riesgo

La transformación maligna del epitelio biliar se relaciona con agentes que producen un estímulo inflamatorio crónico en el epitelio biliar, y que se exponen a continuación.

Litiasis intrahepática

Produce dilatación y sobreinfección, siendo un factor de riesgo para la aparición de un colangiocarcinoma^{38,49,50}. En países del sudeste asiático, en los que la hepatitis es endémica, ésta se asocia a un colangiocarcinoma en alrededor de un 5% de los casos.

Parasitación de la vía biliar

Desde hace más de tres décadas se ha reconocido la asociación entre los parásitos de la vía biliar *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini* y el colangiocarcinoma^{23,24}. El parásito penetra en el huésped al ingerir éste el pescado crudo contaminado, lo que explica la alta prevalencia de esta patología en Asia. Es posible encontrar huevos del parásito en la bilis de los pacientes infectados. La forma adulta del parásito obstruye el flujo biliar y causa secundariamente un espectro de alteraciones entre las que se encuentran la hiperplasia adenomatosa, la fibrosis periductal, la displasia epitelial y el colangiocarcinoma^{25,26}. El riesgo de cáncer se relaciona con la duración de la parasitación.

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por múltiples estenosis fibrosas de origen inflamatorio en la vía biliar intra y extrahepática y que no pueden ser atribuidas a otras causas. Su diagnóstico es por exclusión. Aunque los marcadores serológicos están característicamente ausentes, la asociación con otras enfermedades autoinmunes y la detección de inmunocomplejos circulante en más del 80% de los pacientes con CEP hacen pensar en su origen autoinmune²⁷. Las enfermedades con las que puede encontrarse asociada la CEP son: colitis ulcerosa, pancreatitis, diabetes mellitus, fibrosis retroperitoneal, tiroiditis de Riedel, enfermedad de Crohn, histiocitosis X, complejo Sicca, artritis reumatoide, osteoartropatía hipertrófica, sarcoidosis, linfadenopatía angioinmunoblástica y sida. La asociación más frecuente es la colitis ulcerosa.

Los pacientes con CEP presentan un riesgo aumentado de padecer un colangiocarcinoma^{23,28,29}, estimándose que lo desarrollan un 5-10% de éstos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la ictericia progresiva y un rápido deterioro clínico del paciente. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de una CEP y la aparición de un colangiocarcinoma puede variar entre uno y 25 años²⁸.

Quistes de la vía biliar

La dilatación quística de la vía biliar intra o extrahepática es una anomalía poco frecuente, cuya incidencia aproximada se estima entre 1/13.000-2.000.000 pacientes. Existen muchas teorías acerca del origen de estas dilataciones. La más aceptada es la que las atribuye a una unión anómala de los ductos biliar y pancreático, lo que sugiere que el reflujo de la secreción pancreática exocrina hacia el colédoco podría dar lugar a la transformación maligna de éste. Otros factores añadidos son la ectasia biliar en el quiste y la formación de litiasis en su interior, con inflamación crónica y sobreinfección bacteriana.

La clasificación de los quistes de la vía biliar más extendida en la bibliografía es la propuesta por Todani, que incluye los de localización intra y extrahepática. La mayor parte de los quistes de la vía biliar se diagnostican en la primera década de la vida. Cuando se diagnostican tardíamente, la mortalidad es mayor, ya que los síntomas se deben a complicaciones dentro del propio quiste, en muchos casos por la propia degeneración maligna de su epitelio³⁰.

La incidencia de un colangiocarcinoma en pacientes con enfermedad de Caroli (dilataciones quísticas de la vía biliar intra-

TABLA 1. Factores relacionados con la transformación maligna del epitelio hiliar

Hepatitis
Parasitación por <i>Clonorchis sinensis</i> y <i>Opisthorchis viverrini</i>
Colangitis esclerosante primaria
Colitis ulcerosa
Síndrome de Lynch
Exposición a agentes (<i>Thorotrast</i> , dioxinas, nitrosaminas)
Esfinteroplastia previa
Tabaquismo
Papilomatosis de la vía biliar

hepática) es de alrededor del 7%, mientras que entre los pacientes con quistes coledocianos es entre el 2,5-2,8%, es decir, un riesgo 20 veces superior al de la población general³¹. El colangiocarcinoma asociado con quistes de colédoco se suele presentar más precozmente que el esporádico (aproximadamente dos décadas antes). El tratamiento de elección en los quistes de colédoco es la resección de los mismos y la derivación biliar mediante una hepaticoyeyunostomía, tanto si se diagnostican en la edad pediátrica como en la adulta.

Otros factores de riesgo

La colitis ulcerosa, el síndrome de Lynch³², la exposición al agente de contraste radiológico Thorotrast^{33,34} y la exposición a carcinógenos químicos (dioxinas, nitrosaminas)³⁵⁻³⁸ y a fármacos se han relacionado con la degeneración maligna del epitelio biliar. Asimismo, también se atribuye esta malignización a la existencia de reflujo duodenal hacia la vía biliar durante largo tiempo, como ocurre tras la realización de una esfinteroplastia³⁹. Por otro lado, se ha relacionado la aparición de un colangiocarcinoma con el tabaquismo⁴⁰ y, por último, con la existencia de lesiones preneoplásicas, como la papilomatosis de la vía biliar⁴¹ (tabla 1).

Anatomía patológica

La mayoría de las neoplasias de la vía biliar (95%) son adenocarcinomas con distinto grado de diferenciación, siendo un 12,9% de ellos secretores de mucina⁴². Existen otros tipos histológicos poco frecuentes, como el escamoso, el rabdomiosarcoma, el cistoadenocarcinoma, el carcinoide y el tumor de células granulares.

Los tumores de la vía biliar pueden clasificarse según su aspecto macroscópico en polipoides, nodulares, escurros e infiltrantes⁴³, de acuerdo con las características de crecimiento dentro de la vía biliar. Sin embargo, excepto para los tumores polipoides, esta clasificación es difícilmente utilizable en la práctica por la superposición de las características macroscópicas.

1. Los tumores polipoides, que por lo general son histológicamente carcinomas papilares, crecen hacia la luz de la vía biliar, protruyendo desde una base semipedunculada, como una coliflor, comprimiendo la pared opuesta del conducto biliar. En general, no obstruyen completamente la luz, permitiendo el paso de material de contraste entre el tumor y la pared de la vía biliar.

2. El tipo nodular consiste en una tumoración grisácea y firme de la mucosa. El límite con la mucosa normal está generalmente bien definido.

3. El tipo escurro tiende a infiltrar la totalidad de la pared biliar, provocando una constricción anular. La invasión de los tejidos adyacentes es más prominente que en el tipo nodular.

4. Los infiltrantes difusos se extienden de forma lineal a lo largo de la vía biliar, su superficie es áspera y aparecen como una estenosis ductal.

A pesar del pequeño tamaño de la mayoría de los tumores, en el momento del diagnóstico generalmente se han extendido hacia los tejidos adyacentes y aproximadamente un tercio de ellos presentan metástasis ganglionares regionales. La frecuencia de la diseminación linfática de los tumores de la vía biliar proximal, media y distal es del 48%, 67% y 56%, respectivamente. En cuanto a la vía de drenaje linfático, en los tumores proximales predomina la invasión de los linfáticos que rodean a la arteria hepática común. En los de localización media, la extensión es más amplia, afectando a los linfáticos alrededor de la arteria mesentérica superior y paraaórticos, y en los tumores distales predomina la invasión de los linfáticos peripancreáticos⁴⁴.

Microscópicamente, los adenocarcinomas consisten en ácinos y trabéculas, que contienen casi siempre mucina ácida intracelular e intraluminar. Las células individualmente son más grandes que las células ductales normales, con una altura que varía entre 12 y 25 μ , dentro de ácinos generalmente envueltos en la membrana basal. Entre los ácinos y las trabéculas existe habitualmente una fibrosis importante. Las formaciones tumorales no están rodeadas por sinusoides como ocurre con los tumores hepatocelulares. Las características citológicas más llamativas son la alta incidencia de nucléolos prominentes en grandes tractos de células (en un 80% de los tumores) y una importante heterogeneidad de células de revestimiento dentro de ácinos únicos (en un 50% aproximadamente de los tumores)¹³.

Los tumores que asientan sobre los segmentos más proximales de la vía biliar extrahepática tienden a estar mejor diferenciados, con una estroma más esclerótica y con células de inflamación crónica. Por tanto, es más frecuente confundirlos con colangitis esclerosante que a los tumores menos diferenciados que crecen más distalmente. La invasión tumoral perineural es un dato importante, ya que permite el diagnóstico diferencial con la colangitis esclerosante primaria. También es difícil el diagnóstico diferencial con los hepatocarcinomas que crecen hacia la luz de la vía biliar, dando lugar a formaciones excrecentes que simulan un colangiocarcinoma papilar⁴⁵.

Clasificación TNM

Los tumores de la vía biliar se clasifican en estadios de acuerdo con la clasificación TNM de la Sociedad Americana Contra el Cáncer (AJCC)⁴⁶ (tabla 2).

Tumor primario (T): Tx (no se puede valorar el tumor primario), T0 (no hay evidencia de tumor primario), Tis (carcinoma *in situ*), T1 (T1a: el tumor invade el tejido subepitelial conectivo; T1b: el tumor invade el plano fibromuscular), T2 (el tumor invade el tejido conectivo fibromuscular) y T3 (el tumor invade las estructuras adyacentes: hígado, páncreas, duodeno, vesícula, colon y estómago).

Ganglios linfáticos regionales (N): Nx (no pueden ser evaluados), N0 (no hay ganglios regionales infiltrados), N1 (metástasis en los ganglios linfáticos del clásico, pericoledocianos y/o hiliares) y N2 (metástasis en los ganglios peripancreáticos [sólo cefálicos], periduodenales, periportales, celíacos y/o mesentéricos superiores y/o pancreaticoduodenales posteriores).

TABLA 2. Clasificación de los tumores de la vía biliar en estadios TNM (AJCC)⁴⁶

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1-2	N1-2	M0
Estadio IVA	T3	Cualquier N	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Metástasis a distancia (M): Mx (la presencia de metástasis no se conoce), M0 (no hay metástasis a distancia) y M1 (existencia de metástasis).

Diagnóstico

Clínica

La presentación clínica de los pacientes con colangiocarcinoma es similar en todos los casos, con ictericia mucocutánea, coluria, acolia y dolor abdominal inespecífico. En un tercio de los pacientes se evidencian episodios de colangitis por sobreinfección de la bilis. Los microorganismos que se aíslan con más frecuencia son *Escherichia coli*, *Klebsiella* y varias especies de *Streptococcus*. El síndrome constitucional y la ascitis a la exploración abdominal aparecen en fases avanzadas de la enfermedad.

En la ictericia obstructiva de larga duración se produce un deterioro de la función hepatocelular, y se evidencia un déficit de vitaminas liposolubles debido a un defecto de su absorción por la escasez de sales biliares en el intestino, lo que por último da lugar a un descenso de la actividad de protrombina. También se produce en estas circunstancias una disminución de la capacidad fagocítica de las células de Kupffer. La disfunción hepatocitaria provoca una alteración de la síntesis proteica. En estados normales no hay endotoxinas en el torrente circulatorio, pero en casos de obstrucción biliar se produce una absorción de las mismas hacia la circulación portal, detectándose en la circulación sistémica⁴⁷. Este hecho es debido en parte a la ausencia de sales biliares en el intestino delgado (que en circunstancias normales se unen a las endotoxinas)⁴⁸, al aumento en la permeabilidad capilar intestinal y a la alteración de la capacidad fagocítica de las células de Kupffer hepáticas. Todos estos acontecimientos dan lugar a que el paciente con ictericia obstructiva de larga evolución presente una alteración en la inmunidad celular, en el estado nutricional y en la coagulación, y una predisposición a la sepsis.

Laboratorio

En la práctica totalidad de los pacientes con colangiocarcinoma hallamos datos de colestasis en el perfil hepático, con incremento de la bilirrubina total (BT), la fosfatasa alcalina (FA) y la gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) como datos más frecuentes.

A pesar de que se han identificado diversas sustancias producidas por el epitelio biliar maligno, como el antígeno carcinoembrionario (CEA), CA 19-9, interleucina 6 bioactiva y la tenascina, no se ha determinado hasta el momento actual ningún marcador tumoral serológico específico para el colangiocarcinoma⁴⁹⁻⁵¹. El antígeno sérico más utilizado en la práctica clínica

es el CA 19-9, sintetizado por las células del epitelio ductal biliar y pancreático en condiciones normales⁵², alcanzando los valores séricos más elevados en las neoplasias pancreáticas⁴. Se utiliza en la clínica para la detección precoz de un colangiocarcinoma en pacientes con CEp^{53,54}, en los que el hallazgo de unos valores de CA 10-9 superiores a 100 U/ml presentan una especificidad y sensibilidad cercana al 90% para la detección de un colangiocarcinoma⁵³.

Diagnóstico por imagen

En el estudio del paciente icterico, la ecografía es la técnica diagnóstica de primera línea. El hallazgo de una vía biliar intrahepática, dilatada en ausencia de colecistitis y coledocolitiasis, asociado a una historia clínica compatible, permite realizar el diagnóstico de sospecha en un alto porcentaje de pacientes^{55,56}. La eco-Doppler color valora los flujos sanguíneos portal y arterial, y va desplazando a la arteriografía en la valoración de la invasión tumoral de estas estructuras. Si ésta se combina con la ecografía convencional, se puede detectar la invasión portal en el 83-86% de los casos^{56,57}. La rentabilidad diagnóstica de estas exploraciones está en relación con la calidad del ecógrafo y la experiencia y pericia del explorador.

La tomografía computarizada (TC) es el método más rentable para estudiar la ictericia obstructiva de causa neoplásica⁵⁸. Con esta exploración se puede demostrar una dilatación de la vía biliar intra o extrahepática, existencia de efecto de masa en la región hilar y lesiones ocupantes de espacio intrahepáticas. La tomografía helicoidal permite estudios con reconstrucción de la fase arterial y una valoración más exacta de la infiltración de las estructuras vasculares^{59,60} sin necesidad de una exploración invasiva. La dilatación ductal de un lóbulo atrofico y la existencia de un hipertrofia contralateral sugieren la existencia de un complejo atrofia-hipertrofia, que ocurre secundariamente a una obstrucción biliar segmentaria o unilateral de larga evolución, que da lugar a fibrosis y atrofia hepatocitaria en los segmentos obstruidos, con hipertrofia compensadora en los no afectados^{61,62}.

La resonancia magnética (RM) convencional o axial está menos extendida en la actualidad que la TC para la valoración de la anatomía biliar, hepática y pancreática⁶³⁻⁶⁶. No obstante, con ésta se obtienen imágenes de alta resolución que, en combinación con técnicas como la colangiografía, pueden en un futuro sustituir a la TC como método de estudio no invasivo.

Con la colangiografía se obtienen unas imágenes del árbol biliar similares a las obtenidas con la colangiografía transperitoneal o endoscópica, aunque con una menor resolución espacial. No obstante, en el momento actual esta técnica no está disponible en gran parte de los centros debido a su alto coste. Presenta como ventajas el hecho de que no requiere una punción de la vía biliar, con lo que se evitan las posibles complicaciones sépticas por la introducción de contraste a presión, consiguiéndose una imagen del tracto biliar en reposo. La colangiografía debe complementarse con métodos de diagnóstico por imagen axiales, como la RM convencional o la TC⁶⁷.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen que se basa en la actividad metabólica celular y que es capaz de detectar neoplasias de 1 cm de diámetro. Se utiliza para la detección precoz de la transformación neoplásica en el contexto de una colangitis esclerosante primaria^{68,69}.

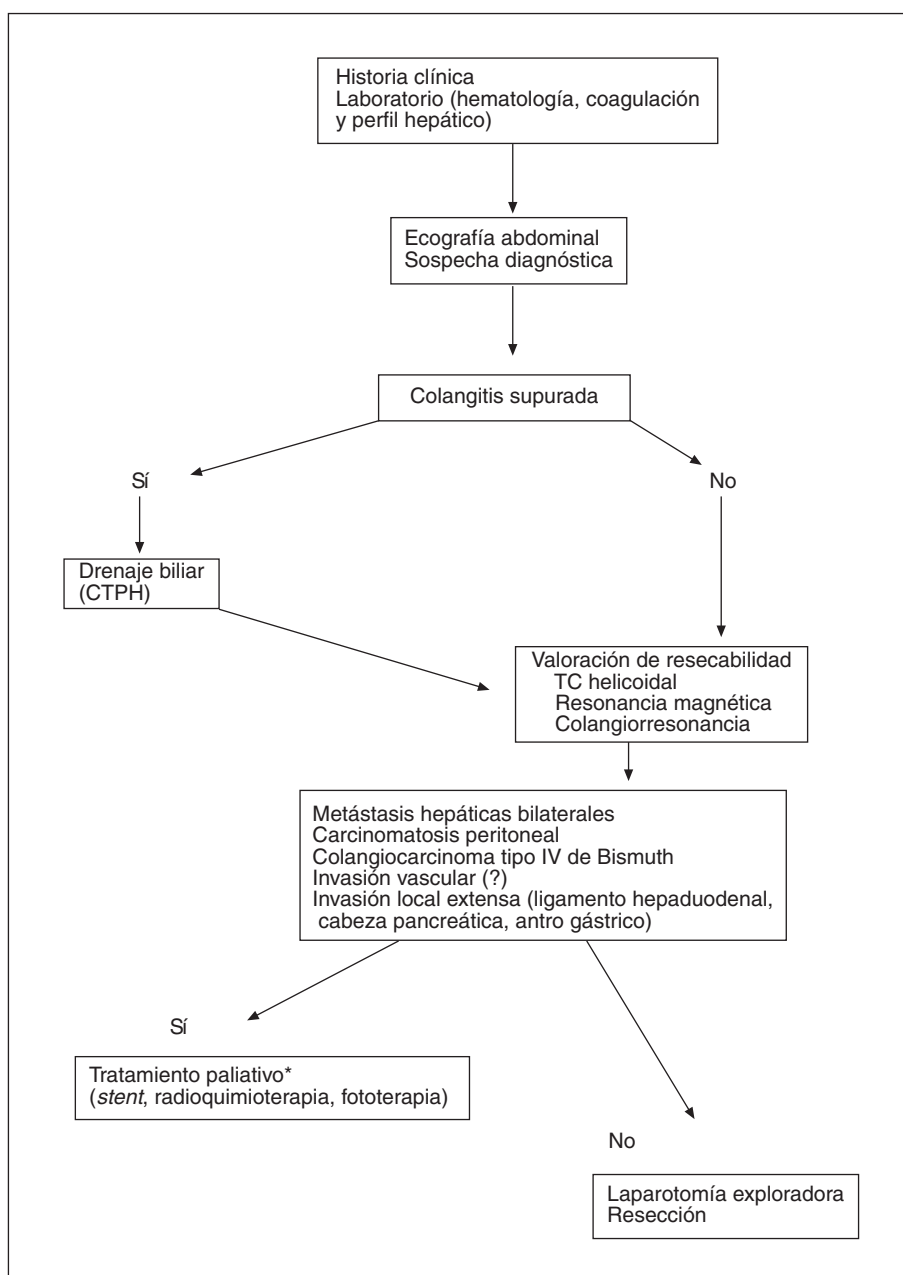


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de los tumores de la confluencia biliar. La invasión vascular no es una contraindicación de resección (véase texto); *algunos autores contemplan el THO para los colangiocarcinomas tipo IV.

En la actualidad, las técnicas más extendidas para el estudio morfológico de la vía biliar siguen siendo la colangiografía transparietohepática (CTPH) y la endoscópica (CPRE). La primera aborda la vía biliar dilatada mediante una punción hepática percutánea bajo control ecográfico y la segunda mediante un endoscopio de visión lateral. Al tratarse de exploraciones invasivas, no están exentas de complicaciones como la sepsis por colangitis, la colecistitis, la hemobilia y la pancreatitis (en el caso de la CPRE), entre otras.

El porcentaje de pacientes con sospecha de colangiocarcinoma en los que se realiza una colangiografía preoperatoria varía ampliamente según las series entre un 0 y un 100%^{10,70-73}. No obstante, no se observa en la bibliografía un incremento en la tasa de reseccabilidad en aquellas series que realizan la colan-

giografía preoperatoria de forma sistemática con respecto a las series que no la realizan sistemáticamente^{10,70-73}.

La CTPH, además de una técnica diagnóstica, es una medida urgente de descompresión de la vía biliar en caso de que exista una sepsis por colangitis. A este respecto, hay que tener en cuenta que la parte del hígado con la vía biliar más dilatada puede ser asiento de atrofia y fibrosis, y aunque técnicamente sea más fácil la descompresión mediante técnicas de radiología intervencionista, el drenaje unilateral de un lóbulo con atrofia no llevará a una total recuperación de la función hepática en casos de ictericia obstructiva de larga evolución⁷⁴.

La exploración de la vía biliar puede realizarse también mediante una CPRE⁷⁵, de utilización irregular por los diferentes autores^{14,70,72,76}, ya que depende de la disponibilidad de cada

centro hospitalario. El principal inconveniente de esta técnica es la alta frecuencia con que es preciso realizar una papilotomía (hasta un 70%) con el consiguiente aumento de riesgo de pancreatitis y hemorragia digestiva alta (HDA)⁷⁷. Para el estudio de la vía biliar proximal se prefiere el abordaje proximal transparietohepático al transpapilar.

Existe controversia acerca del valor del drenaje biliar preoperatorio sistemático en los pacientes con colangiocarcinoma que van a ser sometidos a una exploración quirúrgica. Hay autores que han observado un incremento de la morbilidad postoperatoria en los pacientes en los que se había instalado un drenaje biliar⁷⁸. No obstante, este hecho no es compartido por otros⁷⁹⁻⁸¹ que realizan sistemáticamente el drenaje biliar preoperatorio, sin observar por ello una mayor tasa de morbilidad postoperatoria.

La arteriografía con retorno venoso portal es una técnica cuya utilización ha declinado en el estudio preoperatorio del paciente con colangiocarcinoma, ya que existen técnicas no invasivas que aportan una información similar, como la tomografía helicoidal, la RM y la eco-Doppler color.

Puede realizarse una arteriografía preoperatoria para llevar a cabo una embolización arterial selectiva del lóbulo hepático que va a ser resecado, lo que produce secundariamente la atrofia de este lóbulo y el aumento volumétrico del contralateral, permitiendo de esta forma la resección⁸².

Otras técnicas diagnósticas invasivas como la punción-aspiración con aguja fina y la citología biliar son escasamente utilizadas debido a su irregular rentabilidad diagnóstica, por lo que la mayoría de los centros no las utilizan como método diagnóstico de rutina.

A pesar del avance en las técnicas de diagnóstico, el mejor método para la valoración de la resecabilidad es la laparotomía exploradora realizada por un cirujano con experiencia en cirugía hepatobiliar.

En resumen, el algoritmo diagnóstico y terapéutico para el colangiocarcinoma se expone en la figura 1.

Tratamiento

Resección quirúrgica

En el momento actual, el único modo de prolongar la supervivencia de los pacientes con colangiocarcinoma es la resección quirúrgica radical^{6,10,14,70,72-74,79,83-91}.

La resección quirúrgica con intento curativo debe hacerse en todos los casos en los que no exista una diseminación a distancia, excepto en aquellos considerados localmente irreseccables² por invasión del tronco de la vena porta (excepto en los casos en los que ésta pueda ser resecada y reconstruida), por invasión bilateral de las ramas de la arteria hepática, de las ramas portales o de las ramas portales y arteriales simultáneamente, o por invasión vascular de un lóbulo y de la vía biliar contralateral⁵⁷.

En general, el índice de resecabilidad de los tumores de la vía biliar es muy variable según los autores, estando entre el 15 y el 80%^{9,10,12,70,72,78,79,84,92,93}. Este hecho depende, entre otros factores, de la selección de los pacientes que van a ser sometidos a laparotomía y de la experiencia del cirujano.

En los colangiocarcinomas hiliares, la resección en bloque incluye la vía biliar extrahepática, la vesícula biliar y una linfadenectomía regional. La reconstrucción se realiza mediante una hepaticoyeyunostomía término-lateral sobre un asa montada en

Y de Roux. Se consideran 5 mm como un margen proximal de resección adecuado.

Debido a que la resección de la vía biliar conlleva una hepatectomía en aquellos casos en los que se encuentran invadidos los conductos biliares de uno de los lóbulos (Bismuth III), la morbimortalidad de las resecciones está en relación con el grado de insuficiencia hepática que se produce, sobre todo teniendo en cuenta que el lóbulo resecado generalmente no está atrófico y que el contralateral sufre las consecuencias de la colestasis. Por esto, se ha propuesto la embolización portal preoperatoria del lóbulo a resecar para conseguir una atrofia del mismo y una hipertrofia del contralateral, reduciendo de esta forma la morbimortalidad por insuficiencia hepática en el postoperatorio inmediato^{94,95}. En general, se deben resecar en bloque la vía biliar extrahepática, la vesícula y los ganglios regionales con la menor cantidad de parénquima hepático necesaria para alcanzar una resección radical.

Las resecciones hepáticas vienen marcadas por la invasión vascular o biliar. El abordaje vascular portal y arterial es extra-parenquimatoso. La invasión de una rama portal izquierda o derecha implica la resección parenquimatosa ipsilateral. Por tanto, antes de seccionar la vena porta del lado afectado, es necesario asegurarse de que la vía biliar contralateral esté libre de infiltración neoplásica. Sin embargo, la invasión arterial no implica necesariamente una hepatectomía ipsilateral, así como tampoco contraindica una resección parenquimatosa contralateral.

La resección radical se define como la ausencia macroscópica y microscópica de tumor residual tras la exéresis quirúrgica, estableciéndose tres categorías en función de los hallazgos: R0 (ausencia de tumor residual macro o microscópico), R1 (presencia de tumor residual microscópico) y R2 (presencia de tumor residual macroscópico). La resección radical R0 se alcanza en un porcentaje que oscila entre el 26 y el 80%, según diferentes autores^{12,14,63,81,82}.

Los pacientes con un colangiocarcinoma localmente irreseccable y sin metástasis a distancia pueden ser potencialmente tratados mediante una resección en bloque del hígado, vesícula y vía biliar extrahepática seguida de un trasplante hepático ortotópico. Sin embargo, este tratamiento es muy discutido por varios motivos. En primer lugar, se trata de una enfermedad localmente avanzada, en la que la supervivencia es reducida con la cirugía convencional. La instauración de la inmunosupresión da lugar, entre otros factores, a que la tasa de recidiva de la enfermedad en el injerto durante el primer año oscile entre un 44 y un 100%⁹⁷. Por tanto, el trasplante no es un tratamiento aceptado para este tipo de tumores. Actualmente, hay programas que asocian el tratamiento neoadyuvante quimioterápico y radioterápico (externo e interno) seguido de una laparotomía exploradora previa al trasplante²². La publicación de estos resultados quizás abra nuevas expectativas para estos pacientes.

Morbimortalidad

Por su complejidad técnica, el tiempo quirúrgico empleado y la eventual necesidad de hemoderivados, la resección de las neoplasias de la confluencia biliar está gravada con una alta morbilidad postoperatoria con tasas que oscilan entre el 32 y el 46,9%^{12,72,76,83,90,93}. Las complicaciones postoperatorias más frecuentes son la fístula biliar y el absceso abdominal^{10,14,76,84,90,93}.

Un aspecto de la morbilidad postoperatoria es la tasa de reintervenciones en los pacientes resecados, que se sitúa en torno a un 12%^{76,93}. El número de reintervenciones aumenta cuando se

TABLA 3. Comparación de la reseccabilidad, radicalidad y supervivencia entre distintas series

	N.º de reseccados	Reseccabilidad/radicalidad (%)	Supervivencia acumulada (5 años)
Hadjis NS et al ⁸⁵ , 1990	27	ND/55,5	22%
Bismuth H et al ⁸⁶ , 1992	23	18,8/39,1	25% ^a
Tashiro S et al ⁸⁴ , 1993	34	73,9/47	25%
Sugiura Y et al ¹⁰⁵ , 1993	83	53/57	20%
Childs T et al ⁸⁷ , 1993	31	ND/54,8	21 meses en resección radical ^b 12 meses en resección no radical ^b
Washburn K et al ⁷² , 1995	75	85,2/38,6	23,2 meses ^b
Cheng-Hsi S et al ¹⁰ , 1996	49	ND/48,9	14,9%
Nakeeb A et al ¹² , 1996	109	56/25,6	11%
Klempauer J et al ⁷⁶ , 1997	151	44,5/70,1	28,4%
Nagino M et al ⁷⁹ , 1998	138	80/76	25,8%
Madariaga J et al ¹⁴ , 1998	28	ND/50	8%
Launois B et al ⁹⁶ , 1999	40	49,4/80	12,5
Manzanera M et al ⁹³ , 2000	40	50/77,5	25,2%

ND: dato no disponible; ^aa los 3 años; ^bsupervivencia media.

realizan resecciones parenquimatosas con reconstrucción vascular hasta situarse en el 43,9% para algunos autores⁸⁶.

La mortalidad postoperatoria en los casos reseccados es también muy variable, según los trabajos, en un rango del 0-27%^{6,70,71,76,86,87}, siendo mayor en aquellos casos en los que la exéresis de la vía biliar se asocia a resección parenquimatosas y/o vascular^{6,70,86,87,93}.

Supervivencia

La supervivencia a los 5 años de los pacientes con colangiocarcinoma en los que se efectúa una resección radical oscila entre el 8 y el 40,5%, en las series más recientes (tabla 3)^{10,12,14,72,79,84-87,93,96,105}.

La mayoría de los autores coinciden en que el factor más importante para conseguir una supervivencia prolongada es la radicalidad de la resección quirúrgica^{10,72,76,107}. No obstante, han sido identificados en la bibliografía otros factores relacionados con una mayor supervivencia como son un nivel de BT preoperatoria inferior a 10 mg/dl, el tipo histológico bien diferenciado, la ausencia de invasión ganglionar en la pieza quirúrgica y la resección sistemática del lóbulo caudado^{10,63,107}.

Quimioterapia y radioterapia

Quimioterapia

Con la aplicación de tratamiento quimioterápico, ya sea como terapia coadyuvante en el colangiocarcinoma reseccado o como tratamiento paliativo en los casos no reseccados, no se ha conseguido una prolongación de la supervivencia¹⁵. Se han utilizado diversos agentes quimioterápicos, entre los que se incluyen el fluorouracilo, la mitocina, el metotrexato, el etopósido y el cisplatino. Algunos autores han comunicado respuestas parciales en un 10-20% de los pacientes con tumores irresecables, utilizando la combinación de 5-fluorouracilo y leucovorina⁹⁸.

Radioterapia

Existen varios modelos de aplicación de la radioterapia, ya sea externa, intraoperatoria o interna, mediante dispositivos radiactivos insertados por vía percutánea o endoscópica que libe-

ran la radiación localmente (agujas de iridio 192 o de cobalto 60)^{90,100,103}. La modalidad más utilizada en la práctica clínica es la radiación externa. En los tumores irresecables, algunos grupos han utilizado la radioterapia como único método de descompresión de la vía biliar¹⁰⁰, mientras que otros la han empleado como tratamiento complementario a la descompresión mediante *stents*¹⁰³. Sin embargo, no se ha demostrado el beneficio clínico ni económico de estas terapias.

En los casos de tumores reseccables, la aplicación de radioterapia postoperatoria no ha demostrado un beneficio en la supervivencia en un estudio retrospectivo que incluye a 31 pacientes reseccados¹⁰⁴. Por otro lado, algunos autores¹⁰⁵ sugieren un potencial beneficio de la radioterapia en los casos reseccados en los que los márgenes no estén libres de tumor. Sin embargo, la utilidad de la radioterapia está limitada por la proximidad de tejidos muy radiosensibles, lo que da lugar a graves complicaciones¹⁰⁶.

Por tanto, en la actualidad no hay ninguna evidencia de que los tratamientos coadyuvantes, radio o quimioterápicos, supongan un beneficio añadido a la resección quirúrgica. En cuanto a los pacientes irresecables, la morbilidad asociada a la quimioterapia y radioterapia hace que su uso sea limitado en estos casos, siendo más efectivas las medidas paliativas de descompresión biliar.

Técnicas paliativas

Los pacientes que presentan un colangiocarcinoma irresecable pueden ser tratados mediante técnicas paliativas quirúrgicas o no quirúrgicas con el objetivo de drenar la vía biliar y mejorar la calidad de vida.

Paliación quirúrgica

Derivación quirúrgica. Consiste en derivar el flujo biliar mediante anastomosis colangioentéricas o intubaciones transtumorales quirúrgicas, en ambos casos dejando el tumor irresecable *in situ* o tras haberlo reseccado parcialmente^{108,109}. Cuando la confluencia biliar está invadida y existe una disociación entre la vía biliar derecha e izquierda, hay tres posibilidades de derivación paliativa quirúrgica:

1. *Anastomosis intrahepática izquierda*. Indicada cuando existe un lóbulo hepático izquierdo hipertrófico. A través de la cisura umbilical se aborda el conducto biliar del segmento III, que a este nivel se sitúa por encima y por delante del borde superior de la vena porta del mismo segmento. Se identifica el canalículo biliar mediante la punción con aguja fina o con ecografía intraoperatoria. Una vez identificado, se incide longitudinalmente (1 a 2 cm) a través de la vaina fibrosa glissoniana que refuerza su pared. Sobre este orificio se realiza una anastomosis, habitualmente laterolateral, utilizando un asa en Y de Roux.

El drenaje de un solo lóbulo mediante una colangiostomía sobre el segmento III sólo es efectivo en el tratamiento del prurito y la ictericia, siempre que no exista sobreinfección en los segmentos no drenados y que el lóbulo drenado no esté atrófico.

2. *Anastomosis intrahepáticas derechas*. Indicadas cuando el lóbulo izquierdo está atrófico. En el lóbulo hepático derecho no existe una referencia anatómica para el abordaje de la vía biliar. Por tanto, será necesario contar con una colangiografía de calidad o con la ecografía intraoperatoria para identificar el conducto biliar (habitualmente el del segmento V) y disecarlo. En estos casos es muy útil el disector de ultrasonidos (CUSA) para acceder a la vía biliar a través del parénquima hepático.

La anastomosis colangientéricas derechas pueden llevarse a cabo con o sin resección de una parte del parénquima hepático del lóbulo hepático derecho.

3. *Anastomosis intrahepática bilateral*. La derivación de ambos lóbulos es el procedimiento paliativo más adecuado, ya que si bien la desobstrucción del 30-40% del parénquima hepático es suficiente para que la despigmentación y la reducción del prurito sean aceptables, la existencia de áreas no drenales da lugar a complicaciones graves como son las colangitis de repetición, que requieren ingresos reiterados y reducen considerablemente la calidad de vida.

4. *Intubación quirúrgica*. Se trata de realizar una intubación transtumoral con un tubo multiorificiado. Este procedimiento ha sido relegado por el desarrollo de la radiología intervencionista, con la colocación de drenajes interno-externos y endoprótesis, con mucha menor morbimortalidad y sin la necesidad de una anestesia general.

Con los métodos paliativos quirúrgicos se obtiene un drenaje biliar de una eficacia superponible a la de la intubación transtumoral percutánea. Sin embargo, debido a que se precisa una laparotomía y la realización en la mayoría de los casos de una anastomosis, la morbilidad de este procedimiento es elevada¹¹⁰.

Paliación no quirúrgica

En la actualidad, el método de aplicación más extendido para los pacientes con colangiocarcinoma irresecable es la inserción de una prótesis en la vía biliar a través de una punción transparietohepática, realizada bajo control ecográfico. La prótesis se introduce a través de una guía, superando la zona de estenosis tumoral.

Las prótesis más utilizadas son las metálicas autoexpandibles (tipo *Wall-stent*), que están constituidas por una malla de acero inoxidable con superficie de sección circular, cuyos filamentos no van soldados entre sí en los puntos de cruce, lo que permite la expansión una vez retirada la membrana que los recubre. Lleva marcadores radioopacos en el catéter portador para facilitar la colocación óptima. A pesar de su mayor coste económico, presentan como ventajas frente a las de material

plástico que alcanzan un mayor diámetro y se imbrican en la vía biliar, por lo que no se desplazan.

Otras técnicas paliativas

Otro método de paliación es la terapia fotodinámica¹¹¹, que consiste en la inyección por vía intravenosa de un derivado de la hematóporfirina, que se fija en el tejido tumoral. Mediante una coledoscopia se detectan las áreas marcadas, lo que permite una fulguración selectiva de las mismas. Con este procedimiento se consigue un drenaje biliar adecuado y, por tanto, una mejoría en la calidad de vida¹¹².

Supervivencia

Los pacientes con colangiocarcinoma irresecable sometidos a paliación quirúrgica o mediante intubación percutánea presentan una supervivencia media que oscila entre 1,4 y 8 meses^{110,111,114}. Existe cierta controversia acerca de cuál de los métodos de paliación es el óptimo. Algunos autores han observado supervivencias significativamente más prolongadas entre los pacientes en los que se realizó una derivación quirúrgica con respecto a los sometidos a intubación¹¹⁰. Sin embargo, estos dos grupos de pacientes no son comparables, ya que las laparotomías se realizan generalmente en los que presentan mejor estado general.

Bibliografía

- Klastin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. *Am J Med* 1965; 38: 241-256.
- Blumgart LH. Cáncer de los conductos biliares. En: Alvear MT, editor. *Cirugía del hígado y de las vías biliares*. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1990; 967-996.
- Nagorney DM, McPherson GA. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Semin Oncol* 1988; 15: 106-115.
- Diehl AK. Epidemiology of biliary cancer. En: Baxter S, editor. *Surgical disease of the biliary tract and pancreas*. Multidisciplinary management. St. Louis: Mosby, 1994; 231-237.
- Saunders KD, Tompkins RK, Cates JA, Longmire WP, Roslyn JJ. The natural history of carcinoma of the bile duct in patients less than forty-five years of age. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 1-6.
- Tompkins RK, Saunders K, Roslyn J, Longmire WP. Changing patterns in diagnosis and management of bile duct cancer. *Ann Surg* 1990; 211: 614-621.
- Cameron JL, Pitt HA, Zinner MJ, Kaufman SL, Coleman J. Management of proximal cholangiocarcinoma by surgical resection and radiotherapy. *Am J Surg* 1990; 159: 91-98.
- Kaczynski J, Hannsson G, Wallerstedt S. Incidence of primary liver cancer and aetiological aspects: a study of a defined population from a low-endemicity area. *Br J Cancer* 1996; 73: 128-132.
- Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. What constitutes long term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer* 1997; 79: 26-34.
- Cheng-Hsi S, Tsay S, Cheng-Chung W, Yi-Ming S, Kuang-Liang K, Chen-Hsen L et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1996; 223: 384-394.
- Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. Natural history of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 425-429.
- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463-475.

13. Bismuth H, Corlette M. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 170-178.
14. Madariaga J, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. *Ann Surg* 1998; 227: 70-79.
15. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 1-90.
16. Lee J, Rim H, Sell S. Heterogeneity of the "oval-cell" response in the hamsters liver during cholangiocarcinogenesis following clonorchis sinensis infection and dimethylnitrosamine treatment. *J Hepatol* 1997; 26: 1313-1323.
17. Kinami Y, Miyakoshi M, Fujikawa K. Bile acid load the DNA distribution pattern of bile ductules and cholangiocarcinoma induced by diisopropanolnitrosamine in hamsters. *Oncology* 1998; 55: 77-86.
18. Holzinger F, Z'graggen K, Büchler M. Mechanisms of biliary carcinogenesis: a pathogenic multi-stage cascade towards cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10 (Supl 4): 122-126.
19. Terada T, Kitamura Y, Ohta T, Nakamura Y. Endocrine cells in hepatobiliary cystadenomas and cystadenocarcinomas. *Virchows Arch* 1997; 430: 37-40.
20. Suto T, Sugai T, Nakamura S, Funato O, Nitta H, Sasaki R et al. Assessment of the expression of p53, MIB-1 (Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organiaer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer* 1998; 82: 86-95.
21. Voravud N, Foster CS, Gilbertson JA, Sikora K, Waxman J. Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. *Hum Pathol* 1989; 20: 1163-1168.
22. De Groen P, Gores G, LaRusso N, Gunderson L, Nagomey D. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 1368-1378.
23. Chapman W. Risks factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999; 10: 308-311.
24. Haswell-Elkins M, Mariang E, Mairiang P, Chaiyakum J, Chamadol N, Loapaiboon V et al. Cross-sectional study of *Opisthorcis viverrini* infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in northeast Thailand. *Int J Cancer* 1994; 59: 505-509.
25. Ona F, Dytoc J. *Clonorchis* associated cholangiocarcinoma. A report of two cases with unusual manifestations. *Gastroenterology* 1991; 101: 831-839.
26. Kim Y, Yu E, Kim S. Intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma of the liver *Clonorchis sinensis* infection. *Cancer* 1989; 63: 1562-1566.
27. Lillemoe KD, Cameron JL. Primary sclerosing cholangitis. En: Baxter S, editor. *Surgical disease of the biliary tract and pancreas. Multidisciplinary management*. St Louis: Mosby 11994; 314-333.
28. Broome U, Olson R, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H et al. Natural history and prognostic factors in 305 swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-615.
29. Harrison P. Prevention of bile duct carcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Ann Oncol* 1999; 10: 208-211.
30. Fieber S, Nance FC. Choledocal cysts and neoplasms: a comprehensive review of 106 cases and presentation of two original cases. *Am Surg* 1997; 63: 982-987.
31. Lenriot J, Gigot J, Segol P, Fagniez PL, Fingerhut A, Adloff M. Bile duct cyst in adults: a multi-institutional retrospective study. French associations for surgical research. *Ann Surg* 1998; 228: 159-166.
32. Mecklin JP, Järvinen HJ, Virolainen M. The association between cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1112-1114.
33. Srinivasan R, Dean H. Thorotrast and the liver revisited. *J Toxicol Clin* 1997; 35: 199-202.
34. Lee F, Tharakan J, Vasudev K, Isaacs PE. Malignant hepatic tumors associated with previous exposure to Thorotrast: four cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1121-1124.
35. Kinami Y, Ashida Y, Seto K, Takashima S, Kita I. The effect of incomplete bile duct obstruction in diisopropanolnitrosamine-induced cholangiocarcinoma. *HPB Sug* 1991; 3: 117-125.
36. Yen S, Hsieh CC, MacMahon B. Extrahepatic bile duct cancer and smoking, beverage consumption, past medical history and oral contraceptive use. *Cancer* 1987; 2122-2128.
37. Altace MY, Johnson PJ, Farrant JM, Williams R. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer* 1991; 2051-2055.
38. Zarchy TM. Chlorinated hydrocarbon solvents and biliary-pancreatic cancers: report of three cases. *Am J Ind Med* 1996; 30: 341-342.
39. Hakamada K, Sasaki M, Endoh M, Itoh T, Morita T, Koon M. Late development of bile duct cancer after sphincteroplasty: a ten to twenty two year follow-up study. *Surgery* 1997; 121: 488-492.
40. Chow WH, McLaughin JK, Menck HR, Mack TM. Risk factors for extrahepatic bile duct cancers. Los Angeles County, California (USA). *Cancer Causes Control* 1994; 267-272.
41. Brönnimann S, Zimmermann A, Baer HU. Diffuse bile duct papillomatosis: high rate of recurrence and risk of malignant transformation. *Chirurg* 1996; 67: 93-97.
42. Chen MF, Jan Y, Chen T. Clinical studies of mucing-producing cholangiocellular carcinoma: a study of 22 histopathology-proven cases. *Ann Surg* 1998; 227: 63-69.
43. Albores-Saavedra J, Henson DE. Malignant tumors of the extrahepatic bile ducts. En: Hartmann WH, Sabin LH, editores. *Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Atlas of tumor pathology* (2.ª ed.). Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1986; 164-185.
44. Kurosaki I, Tsukada K, Hatakemaya K, Muto T. The mode of lymphatic spread in carcinoma of the bile duct. *Am J Surg* 1996; 172: 239-243.
45. Jiménez C, Teruel A, Mezquita S, Martínez J, Colina F. Obstructive jaundice due to hepatocarcinoma with intraductal growth. Report of a successful resection. *HPB Surg* 1990; 2: 73-76.
46. Beahrs O. *Manual staging cancer* (15.ª ed.). Filadelfia: Lippincott, 1997.
47. Clements W, Erwin P, McCaige M, Halliday I, Barclay GR, Rowlands BJ. Conclusive evidence of endotoxaemia in biliary obstruction. *Gut* 1998; 42: 293-299.
48. Cahill CJ. Prevention con postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1983; 70: 590-595.
49. Leong A, Sormunen R, Tsui W, Liew CT. HEP PAR 1 and selected antibodies in the immunohistological distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma, combined tumors and metastatic carcinoma. *Histopathology* 1998; 33: 318-324.
50. Kawahara N, Ono M, Taguchi K, Okamoto M, Shimada M, Takeneka K et al. Enhanced expression of thrombospondin-1 and hypovascularity in human cholangiocarcinoma. *Hepatology* 1998; 28: 1512-1517.
51. Ashida K, Terada T, Kitamura Y, Kaibara N. Expression of E-cadherin, alpha-catenin, beta-catenin and CD44 (standard and variant isoforms) in human cholangiocarcinoma: an immunohistochemical study. *Hepatology* 1998; 27: 974-982.
52. Thomas JA, Scriven MW, Puntis MC, Jasani B, Williams GT. Elevated serum CA 19-9 levels in hepatobiliary cystadenomas with mesenchymal stroma. Two case report with immunohistochemical confirmation. *Cancer* 1992; 70: 1841-1846.
53. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wioesner RH, Nagomey DM, Ritts RE. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 874-879.
54. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumors markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 865-869.
55. Bloom CM, Langer B, Wilson SR. Role of US in the detection, characterization and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics* 1999; 19: 1199-1218.
56. Looser C, Stain SC, Baer HU, Triller J, Blumgart LH. Staging of hilar cholangiocarcinoma by ultrasound and duplex sonography: a comparison with angiography and operative findings. *Br J Radiol* 1992; 65: 871-817.
57. Neumaier CE, Bertolotto M, Perrone R, Martinoli C, Loria F, Silvestri E. Staging of hilar cholangiocarcinoma with ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1995; 23: 173-178.
58. Fernández M, Redvatly RD. Primary hepatic malignant neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 333-348.
59. Kanematsu M, Hoshi H, Imaeda T, Murakami T, Inaba Y, Yokoyama R et al. Detection and characterization of hepatic tumors: value of combined helical CT hepatic arteriography and CT during hepatic arteriography. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 1193-1198.
60. Young N, Sing T, Wong KP, Hollands M, Tait N. Use of spiral and non-spiral computed tomography arterial portography in the detection of potentially malingnant liver masses. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 385-391.
61. Hadjis N, Blenkharm I, Hatzis G, Demianiuk C, Guzail M, Benjamin IS. Pathological and hemodinamic sequelae of unilobar obstruction and associated liver atrophy. *Surgery* 1991; 109: 671-676.
62. Hadjis NS, Adam A, Gibson R, Blenkharm J, Benjamin IS, Blumgart LH. Nonoperative approach to hilar cancer determined by the

- atrophy-hypertrophy complex. *Am J Surg* 1989; 157: 395-399.
63. Magnuson T, Bender J, Duncan M, Ahrendt SA, Harmon JW, Regan F. Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 63-72.
 64. Pamos S, Rivera P, Canelles P, Quiles F, Cuquerella J, Martínez V et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP); diagnosis usefulness. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 174-180.
 65. Suto Y, Kato T, Kamba M, Ohuchi Y, Kodama F, Kato T et al. Double contrast MR imaging with colloid and GD-DTPA in cholangiocarcinoma. *Acta Radiol* 1994; 35: 632-623.
 66. Yashimitsu K, Honda H, Kaneko K, Kuroiwa T, Fukuya T, Irie H et al. Mr signal intensity changes in hepatic parachyma with ductal dilatation caused by intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Magn Reson Imagint* 1997; 7: 1361-1141.
 67. Barish MA, Yucel K, Ferruci JT, Magnetic resonance cholangiopancreatography. *N Engl J Med* 1999; 341: 258-264.
 68. Berr F, Wiedmann M, Mössner J, Tannapfel A, Schmidt F. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1999; 29: 611-613.
 69. Keiding S, Hansen S, Rasmussen H, Gee A, Kruse A, Roelsgaard K et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998; 28: 700-706.
 70. Reding R, Buard JL, Lebeau G, Launois B. Surgical management of 522 carcinomas of the extrahepatic bile duct (gallbladder and periampullary tumors excluded). Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1991; 213: 236-241.
 71. Nimura Y, Hayakawa M, Kamiya J, Kondo S, Shiono S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* 1990; 14: 535-544.
 72. Washburn K, Lewis WD, Jenkins RL. Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1995; 130: 270-276.
 73. Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Schleck CD, Istrup DM. Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1993; 128: 871-879.
 74. Watanapa P. Recovery patterns of liver function after complete and partial surgical biliary decompression. *Am J Surg* 1996; 171: 230-234.
 75. Vázquez Iglesias. Endoscopic biliary prosthesis in the treatment of malignant obstructive jaundice. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 69-71.
 76. Klempauer J, Ridder G, Wasielewski R, Werner M, Weinmann A, Pichlmayr. Resectional surgery of hilar cholangiosarcoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 947-954.
 77. Cheung K, Lai EC. Endoscopic stenting for malignant biliary obstruction. *Arch Surg* 1995; 130: 204-207.
 78. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1999; 134: 261-266.
 79. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kanai M, Uesaka K, Hayakawa N. Segmental Liver Resections for Hilar Cholangiocarcinoma. *Hepato-gastroenterol* 1988; 45: 7-13.
 80. Nimura Y. Hepatectomy for Proximal Bile Duct Cancer. En: Baxter S, editor. *Surgical disease of the biliary tract and pancreas. Multidisciplinary management*. St. Louis: Mosby, 1994; 251-264.
 81. Kanai M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Miyachi M et al. Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma involving the hepatic hilus. *Surgery* 1996; 119: 498-504.
 82. Vogl T, Batzer J, Dette K, Hintze R, Pegios W, Mäurer J et al. Initially unresectable hilar cholangiocarcinoma: hepatic regeneration after transarterial embolization. *Radiology* 1998; 208: 217-222.
 83. Figueras J, Lladó-Garriga L, Lama C, Puljol-Rafols J, Navarro M, Martínez-Villacampa M et al. La resección como tratamiento de elección de colangiocarcinoma hilar. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 218-223.
 84. Tashiro S, Tsuji T, Kanemitsu K, Kamimoto Y, Hiraoka T, Miyachi Y. Prolongation of survival for carcinoma at the hepatic duct confluence. *Surgery* 1993; 113: 270-278.
 85. Hadjis NS, Blenkharn JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH. Outcome of radical surgery in hilar cholangiosarcoma. *Surgery* 1990; 107: 597-604.
 86. Bismuth H, Nakache R, Diamont T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 31-38.
 87. Childs T, Hart M. Aggressive surgical therapy for Klatskin tumors. *Am J Surg* 1993; 165: 554-557.
 88. Padillo FJ, Varo E, Membrires A, Rufián S, López P, Miño G et al. Tumores de la confluencia hepática: resultados y calidad de vida según el tipo de tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 85: 107-113.
 89. Nimura Y, Kamiya J, Nagino M, Kanai M, Uesaka K, Kondo S et al. Aggressive surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 52-61.
 90. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu Y, Kato A et al. Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection? *Suirgery* 1998; 123: 131-136.
 91. Baer H, Stain SC, Dennison AR, Eggers B, Blumgart LH. Improvements in survival by aggressive resections of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1993; 217: 20-27.
 92. Cheng-Hsi S, Peng FK, Lui WY. Factors affecting morbidity and mortality in biliary tract surgery. *World J Surg* 1992; 16: 536-540.
 93. Manzanera Díaz M. Factores pronósticos de resecabilidad, morbimortalidad y supervivencia en los tumores de la confluencia biliar [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense, 2000.
 94. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-527.
 95. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Uesaka K, Kin Y et al. Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma. *Surgery* 1995; 117: 677-681.
 96. Launois B, Terblanche J, Lakehal M, Catheline JM, Bardaxoglu E, Landen S et al. Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival. *Ann Surg* 1999; 230: 266-275.
 97. Goldstein RM, Stone M, Tillery W, Senzer N, Levy M, Husberg S et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *Am J Surg* 1993; 166: 768-772.
 98. Sanz-Altamira P, Ferrante K, Jenkins R, Lewis WD, Huberman MS, Stuart KE. A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin and carboplatin in patients with unresectable biliary tree carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 2321-2325.
 99. Busse PM, Stone MD, Sheldon TA, Chaffey JT, Cady B, McDermont WV et al. Intraoperative radiation therapy for biliary tract carcinoma: Results of a 5-year experience. *Surgery* 1989; 105: 724-733.
 100. Ohnishi H, Asada M, Shichjo Y, Iijima N, Itobayasi E, Shimura K et al. External radiotherapy for biliary decompression of hilar cholangiocarcinoma. *Hepato-Gastroenterol* 1995; 42: 265-268.
 101. Kuvshinov BW, Armstrong JG, Fong Y, Schupak K, Getradjman G, Heffernan N et al. Palliation of irresectable hilar cholangiocarcinoma with biliary drainage and radiotherapy. *Br J Surg* 1995; 82: 1522-1525.
 102. Koyama K, Tanaka J, Sato Y, Seki H, Kato Y, Umezawa A. Experience in twenty patients with carcinoma of hilar bile duct treated by resection, targeting chemotherapy and intracavitary irradiation. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 239-245.
 103. Bowling T, Galbraith S, Hatfield A, Solano J, Spittle MF. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non resectable cholangiocarcinoma. *Gut* 1996; 39: 852-825.
 104. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, Coleman J, Piantadosi S, Yeo CJ et al. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995; 221: 788-798.
 105. Schoentaler R, Phillips TL, Castro J, Efrid JT, Better A, Way LW. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. The University at San Francisco Experience. *Ann Surg* 1994; 219: 267-274.
 106. Mogavero GT, Jones B, Cameron JL, Coleman J. Gastric and duodenal obstruction in patients with cholangiocarcinoma in the porta hepatis: Increased prevalence after radiation therapy. *AJR* 1992; 159: 1001-1003.
 107. Sugiura Y, Nakamura S, Iida S, Hosoda Y, Ikeuchi S, Mori S et al. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio bile duct cancer study. *Surgery* 1999; 115: 445-451.
 108. Moreno E, Jiménez C, Landa I, Hidalgo M, Moreno M, Calle A. Tratamiento de los tumores de la confluencia biliar. *Cir Esp* 1998; 2: 375-384.
 109. Moreno E, Hebrero J, Solís JA, Moreno M. Intrahepatic biliary intestinal diversion for biliary obstruction: experience in 34 patients. *Br J Surg* 1980; 67: 263-265.
 110. Nordback IH, Pitt HA, Coleman J, Venbrux AC, Dooley WC, Yeu NN et al. Unresectable hilar cholangiocarcinoma: percutaneous versus operative palliation. *Surgery* 1994; 115: 597-603.
 111. Wong Kee Song LM, Wang K, Zinsmeister A. Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) and hematoporphyrin derivative (HpD) in photodynamic therapy administered to a human cholangiocarcinoma model. *Cancer* 1998; 82: 421-427.
 112. Ortnr M, Liebetruht M, Schreiber S, Hanft M, Wruc U, Fusco V et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1998; 114: 536-542.
 113. Banerjee B, Teplick SK. Nonsurgical management of primary cho-

- langiosarcoma. Retrospective analysis of 40 cases. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 701-705.
114. Lai E, Chu KM, Lo CY, Fan ST, Lo CM, Wong I. Choice of palliation for malignant hilar biliary obstruction. *Am J Surg* 1992; 163: 208-212.