

Colangiocarcinoma intrahepático periférico (cip)

Dres. Marcel Keuchkerian¹, Nelia Hernández², Julio Sanguinetti³

Resumen

El colangiocarcinoma intrahepático periférico (CIP) es un adenocarcinoma desarrollado a partir del epitelio de los pequeños ductos biliares.

Representa del 3 al 5% de los tumores primitivos del hígado. Su incidencia máxima es a partir de los 50 años. Presenta una distribución geográfica bien definida, es el tumor hepático más frecuente en algunos países asiáticos. Su aparición se ve favorecida por: litiasis intrahepática, enfermedad de Caroli, colangitis esclerosante, colitis inflamatoria, exposición al Thorotrast® y algunas parasitosis. En muchas de éstas se propone como mecanismo lesional la estasis biliar e infección que conduce a la displasia biliar y por último al carcinoma.

Asintomáticos por mucho tiempo, su clínica es poco específica y en general son descubiertos tardíamente.

Departamento Básico de Cirugía (Director Prof. Dr. J. Sanguinetti) - Facultad de Medicina - Montevideo-Uruguay

El laboratorio evidencia una colestasis y no existe ningún marcador tumoral específico.

Macroscópicamente, los CIP se presentan como una voluminosa masa que histológicamente demuestra un adenocarcinoma tubular de diferenciación variable. Su principal característica es la presencia de secreción de mucus y un estroma conjuntivo exuberante, con células sanas y tumorales en el seno de la misma formación acinosa, con invasión directa intratumoral.

Dado que la histología obtenida a partir de la biopsia percutánea no permite diferenciar un CIP de una metástasis hepática, en muchas ocasiones la ausencia de un primitivo extrahepático es lo que permite hacer el diagnóstico.

La tomografía muestra una lesión inhomogénea, que capta el contraste tardíamente y en forma moderada, centrípeta e incompleta, junto a una retracción capsular.

La extensión loco-regional es importante al momento del diagnóstico.

El único tratamiento de eficacia probada es la resección quirúrgica. Los tratamientos complemen-

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay en la Sesión Científica del día 22 de agosto de 2001.

¹ *Asistente del Dpto. Básico de Cirugía*

² *Asistente de Clínica de Nutrición y Digestivo*

³ *Prof. Dir. Dpto. Básico de Cirugía*

*Correspondencia: Dr. Marcel Keuchkerian
Michigan 1555 CP 11400 Montevideo-Uruguay*

tarios, dada su pobre eficacia, deben ser discutidos en cada caso particular.

Los factores que mejoran al pronóstico son la resección completa con márgenes de seguridad, los tumores pequeños confinados al órgano, la presencia de mucobilia y la ausencia de un componente infiltrante en su crecimiento.

El 80% de los casos recidivará en los primeros 3 años luego del tratamiento, independientemente del mismo. La media de sobrevida es de 4 a 6 meses en los pacientes no operados y de 18 a 24 meses en los operados.

Palabras Clave:

Adenocarcinoma
Colangiocarcinoma
Conductos biliares

Abstract

Peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma (PIC) is an adenocarcinoma which has developed from the epithelium of small bile ducts.

It represents approximately from 3% to 5% of primitive liver tumors. Its maximum incidence is from age 50 onwards. It has well-defined geographic distribution, being the most frequent liver tumor in some Asian countries. Its onset is favored by certain intrahepatic lithiasis pathologies, Caroli's disease, sclerosing cholangitis, inflammatory colitis, exposure to Thorotrast® and some parasitosis. In many of these we propose as lesion mechanism, biliary stasis and infection which lead to biliary dysplasia and finally to carcinoma.

It remains asymptomatic for a long period, its clinical presentation is not very specific and in general it is detected when too late.

Laboratory test show cholestasis and there is no specific tumoral label.

Macroscopically, PICs appear as a voluminous mass, which histologically indicates a tubular adenocarcinoma with variable differentiation. Its main characteristic is the presence of mucus secretion and exuberant conjunctive stroma, including heal-

thy and tumoral cells within the same acinosa formation and direct intratumoral invasion.

Given the fact that histology obtained from percutaneous biopsy does not possibillitate differentiating a PIC from a liver metastasis, in many cases it is the absence of an extrahepatic primitive tumor that renders diagnosis possible. Ultrasound image varies with tumor size. Tomography shows a non-homogeneous lesion, which captures contrast belatedly and only moderately, centripetal and incomplete, accompanied by capsular retraction.

Loco-regional extension is important when establishing diagnosis.

The sole proven treatment is surgical abscission. Complementary treatment, given its limited efficacy, has to be weighed in each particular case.

Factors improving prognosis are total resection complete with security margins, small tumors confined to the site, presence of mucobilation and absence of an infiltrating component in its growth.

Eighty percent of cases will recur in the first 3 years following treatment regardless of what the treatment was. Survival average is 4 to 6 months in patients who have not undergone surgery, and 18 to 24 months in those that were operated.

Key words:

Adenocarcinoma
Cholangiocarcinoma
Bile Ducts

Introducción

El CIP es un tumor de estirpe epitelial, un adenocarcinoma desarrollado a partir del epitelio de la vía biliar principal intrahepática, en general en los pequeños conductos biliares.

Se trata de un tumor raro y aún mal conocido. A partir de la década del 80, el desarrollo de las técnicas diagnósticas ha permitido reconocerlo y ha llevado a un franco aumento del número de publicaciones concernientes al mismo.

El mejor conocimiento de este tumor ha puesto en evidencia la necesidad de su correcto diagnóstico ante una imagen tumoral hepática.

Siguiendo a Kim y cols.⁽¹⁾ podemos agrupar al cáncer de la vía biliar de la siguiente forma: tumores suprahiliares (colangiocarcinoma intrahepático periférico), tumores hiliares (tumor de Klatskin) y tumores infrahiliares (tumor de la vía biliar extrahepática).

Epidemiología

El CIP representa el 10% de los tumores primitivos malignos del hígado^(2,3).

Mientras que Nakeeb y cols.⁽⁴⁾ encuentran que los CIP son el 6%, los tumores perihiliares el 67% y los extrahepáticos el 27% de los tumores biliares, otros autores⁽⁵⁾ refieren que los tumores extrahepáticos representan el 65% de los tumores biliares, los hiliares el 25% y los CIP el 10%. Las grandes series japonesas hacen un relevamiento de todos los tumores biliares y concluyen que la frecuencia del CIP es entre el 5.4 y 7.8%⁽⁶⁻⁹⁾.

La edad promedio de aparición es entre los 50 y 70 años con un pico máximo a los 60⁽¹⁰⁻¹²⁾. Altaee y cols.⁽¹³⁾ no encuentran diferencia en la incidencia referida al sexo.

La distribución geográfica muestra una elevada incidencia en el Lejano Oriente (Tailandia, Vietnam, China, Hong-Kong y Taiwan), especialmente en algunas provincias de estos países, donde es el tumor hepático primitivo más frecuente⁽¹⁴⁾.

Etiología

1) Litiasis biliar

Aunque el mecanismo patogénico intrínseco aún se desconoce la relación del cáncer de la vía biliar con la litiasis biliar se conoce desde hace muchos años. Sanes publicó en 1942 los dos primeros casos de colangiocarcinoma asociado a litiasis intrahepática, descubierta en autopsias⁽¹⁵⁾.

La litiasis intrahepática se define como los cálculos biliares ubicados por encima de la convergencia biliar^(16,17).

Existen dos tipos de litiasis intrahepática: 1) la litiasis intrahepática primitiva o autóctona⁽¹⁶⁾. Los factores más importantes en su formación son la infección y la colestasis secundaria a distintas etiologías (estenosis congénitas o adquiridas de la vía biliar, enfermedad de Caroli, fibrosis hepática congénita, colangitis esclerosante, anastomosis bilio-digestivas, etc.)^(17,18).

2) la litiasis biliar secundaria,⁽¹⁶⁾ originada en la vesícula biliar, migra a través del conducto cístico y de manera retrógrada se aloja posteriormente en la vía biliar intrahepática⁽¹⁷⁾. Se propone un 10% de litiasis residuales postcolecistectomía, la mayoría de éstas intrahepáticas⁽¹⁷⁾. Repasando los países con alta frecuencia de CIP, vemos que Japón tiene una incidencia de litiasis intrahepática que varía entre 3 y 6%, Malasia 10% y Corea del Sur 18%⁽¹⁷⁾. Algunos autores encuentran diferencias en la incidencia de la litiasis intrahepática cuando estudian poblaciones que habitan el medio urbano (3.9%) y el rural (6.7%)⁽¹⁹⁾. Se atribuyen las diferencias a las condiciones económicas y al consumo más importante de glúcidos, grasa animal y bajo tenor de fibras que caracteriza la dieta en las regiones rurales. La litiasis intrahepática predomina a izquierda en el 85% de los casos⁽²⁰⁾ y 60% de los CIP se desarrolla sobre litiasis que se localizan a izquierda⁽¹⁷⁾. Hay autores que encuentran como principal responsable de las litiasis intrahepáticas a las estenosis (60% de los casos)⁽²¹⁾. En Taiwan, Chen y cols. encuentran una incidencia de litiasis intrahepática del 31 al 51.6% en los pacientes operados por litiasis con una incidencia de CIP asociado a la litiasis intrahepática del 5%⁽²²⁾. El mismo equipo había realizado previamente un análisis a la inversa, donde encontraba que de 20 casos de CIP, 16 se asociaban a litiasis intrahepática⁽²³⁾.

Los mecanismos carcinogénicos se vincularían a la colestasis y la infección⁽²⁴⁾. La litiasis intrahepática sería el punto de partida de los fenómenos inflamatorios locales, desarrollando luego una displasia de la mucosa de los ductos que posterior-

mente originará el colangiocarcinoma. Los estadios intermedios de esta carcinogénesis son una colangitis crónica proliferativa, una hiperplasia adenomatosa epitelial y por último, una hiperplasia atípica^(25,26).

El equipo de Chen publica 1105 intervenciones por litiasis intrahepática con 55 casos de colangiocarcinomas que se dividen de la siguiente manera: 78% CIP puros, 4% hiliares puros y 18% de formas mixtas⁽²²⁾. Koga y cols. en 3 casos encuentran 2 CIP⁽¹⁹⁾ y Chu y cols. encuentran 9 CIP en 20 colangiocarcinomas⁽²⁴⁾. Más recientemente, es el propio equipo de Chen que sentencia que en el balance diagnóstico de un CIP, debe buscarse exhaustivamente la presencia de una hepatolitiasis. Si bien ésta no tiene influencia en la sobrevida post-resección, su presencia puede precipitar una colangitis con la consecuente afectación de la reseccabilidad, aumentando la morbilidad postoperatoria⁽²⁷⁾.

No es fácil hacer el diagnóstico de hepatolitiasis en el preoperatorio^(23,28), solo se logra en el 50% de los casos⁽²⁴⁾. Por contrapartida, ante la evidencia imagenológica de una litiasis intrahepática, la presencia de un adelgazamiento, una hepatomegalia, anemia y/o un dolor rebelde al tratamiento, debe orientarnos a la existencia de un CIP⁽²⁴⁾.

El desarrollo de un CIP sobre una litiasis intrahepática, parece tener implicancias pronósticas. Se ha encontrado con mayor frecuencia un crecimiento pericanalicular más importante, lo mismo que un número mayor de metástasis ganglionares⁽²⁹⁾. El CIP puede desarrollarse luego del tratamiento de las litiasis intrahepáticas. En una serie japonesa de 109 pacientes portadores de hepatolitiasis, se ha encontrado un CIP en 7 casos después del gesto quirúrgico que resolvió dicha litiasis (media de 8 años). La media de edad en que apareció el tumor fue de 56 años y en tres casos no se encontró una nueva litiasis asociada⁽³⁰⁾. Parecería que el riesgo de aparición del tumor persiste a pesar que el enfermo haya sido tratado de su litiasis intrahepática mediante una resección. Se publicaron 2 casos de CIP aparecidos luego de

una hepatectomía⁽³¹⁾. Basados en estos datos, los autores proponen una vigilancia estrecha y prolongada independientemente de la presencia o no de litiasis.

II) Quistes hepáticos y biliares

IIa) Dilatación congénita de la vía biliar principal

Enfermedad que afecta 1/150.000 nacimientos en Japón. La relación mujer/hombre es 4/1. La cancerización de la pared de la dilatación quística ocurre en el 50% en un período de 50 años, con una sobrevida del 5% a 2 años. Este riesgo de cancerización se estima en un 0.3 a 0.7 en los niños y 14 a 45%⁽³²⁾.

Como mecanismo de degeneración se plantea la metaplasia progresiva del epitelio biliar, secundario a un reflujo pancreático^(33, 34). Dicho reflujo se ve favorecido por la presencia de un conducto bilio-pancreático anormalmente largo, mayor de 15mm⁽³⁵⁾. Si bien el tumor se ubica habitualmente en la zona de la dilatación, puede presentarse en cualquier sector de la vía biliar, inclusive en la vesícula. Puede adquirir todas las formas anatómicas descriptas, pero los tipos I y IV de Todani son los más frecuentes⁽³³⁾.

Belghiti y cols. reportan un caso de degeneración neoplásica intrahepática sobre 14 pacientes. La lesión se situaba en el segmento IV, el diagnóstico fue hecho por la ecografía y la tomografía preoperatorias. Se realizó una segmentectomía del IV que incluyó la resección de la totalidad del quiste⁽³⁶⁾.

En un estudio multicéntrico con 60 pacientes, se reportan 6 casos de adenocarcinoma, 3 de ellos aparecieron 5 a 22 años después de una derivación quirúrgica quisto-digestiva. No fue precisada la afectación intrahepática en la serie⁽³⁷⁾. Partensky y cols. plantean como problema particular la forma IVa de la clasificación de Todani, proponiendo la diferenciación de las dilataciones intrahepáticas en quísticas y cilíndricas⁽³⁸⁾. En efecto,

teniendo en cuenta que se complican con angio-colitis, abscesos, colangitis esclerosante e inclusive colangiocarcinoma, las dilataciones quísticas requieren una resección hepática asociada a la exéresis del quiste. Por el contrario, las dilataciones cilíndricas muy probablemente representan una forma de dilatación por detrás de un obstáculo biliar, ligado a algún componente malformativo y susceptible de desaparecer luego de levantado el obstáculo. Si bien no está definido el ritmo de vigilancia, la literatura propone un seguimiento a largo plazo de los pacientes resecaos, con el fin de pesquisar precozmente una probable degeneración⁽³⁹⁾.

Iib) Quistes Biliares

También denominados quistes intrahepáticos o quistes simples, se trata de malformaciones congénitas de la vía biliar. Son las lesiones hepáticas más frecuentes, encontrándose hasta en un 3.8% de las ecografías. Están formados por un epitelio monocelular de tipo biliar, no se comunican con la vía biliar y contienen un líquido seroso claro^(40, 41). Sus complicaciones son raras, aunque existen publicaciones que les conciernen hasta en un 10% de los casos⁽⁴²⁾. Se han descripto menos de una decena de casos de degeneración^(40, 42). Si bien su diagnóstico preoperatorio “impresiona” sencillo, la dificultad surge de la ausencia de un signo imagenológico patognomónico⁽⁴³⁾. Bloustein, encuentra 3 casos de adenocarcinoma desarrollados en mujeres, con un promedio de edad de 30 años⁽¹⁰⁾. Coinciden con los 3 casos encontrados por el equipo de Starzl, también en mujeres⁽⁴⁴⁾. Siendo excepcional su degeneración, cuando se resecan deben ser estudiados histopatológicamente, buscando un tumor sólido, vegetante, en la pared del mismo⁽⁴²⁾.

Iic) Complejos De Von Meyenburg

También denominados hamartomas biliares, micro-hamartomas biliares y/o adenomas biliares

múltiples. Su frecuencia estimada en una serie de 2000 autopsias fue de 0.6%⁽⁴⁵⁾. De origen congénito, resultan de la persistencia de los conductos biliares intrahepáticos normalmente atrofiados, en quienes subsiste secundariamente una dilatación progresiva. Se presentan como múltiples lesiones intrahepáticas, subcapsulares, bien delimitadas, de 1 a 3 mm de diámetro, no encapsuladas y de aspecto quístico. Se han descrito 7 casos de degeneración adenocarcinomatosa sobre éstos, descubiertos fortuitamente en el seguimiento de otras patologías. Se trataba de 4 hombres y 3 mujeres, con un rango etario de 35 a 80 años. La evolución fue rápidamente desfavorable. Los estudios anátomo-patológicos encontraron hamartomas biliares con focos colangiocarcinomatosos y zonas de modificaciones del epitelio. Tanto en el tumor como en el epitelio normal se hallaron focos de displasia con grados variables de diferenciación. Se propuso la estasis biliar en la dilatación como gatillo de la degeneración⁽⁴⁵⁾. Recientemente se publica el octavo caso de colangiocarcinoma asociado a hamartomas biliares múltiples⁽⁴⁶⁾.

IId) Poliquistosis Hepática del adulto

Se define por la presencia de 3 o más quistes hepáticos. La poliquistosis surge del crecimiento de los complejos de Von Meyenburg, quienes dan nacimiento a las cavidades quísticas. La prevalencia de la poliquistosis hepática varía en series autopsicas de 0.7 a 5 casos por cada 1000 autopsias. Es más frecuente en las mujeres, de 2 a 4 veces. Se transmite en forma autosómica dominante, asociada a una poliquistosis renal en el 50% de los casos. El riesgo de degeneración es muy bajo^(40, 41). Imamura y cols. reportan un caso aparecido en una mujer de 46 años, portadora de 4 quistes en el hígado derecho. La ecografía mostró un sedimento intraquístico, la tomografía evidenció una imagen hipodensa, homogénea del hígado derecho. Se practicó una punción cito-diagnóstica que reveló un líquido achocolatado sin células malignas. Sin diagnóstico, se realizó una hepatec-

tomía derecha. La microscopía descubrió un adenocarcinoma tubulo-infiltrante en las paredes quísticas⁽⁴⁷⁾. En estos casos, el colangiocarcinoma se presenta con una colestasis anictérica con CEA elevado. El diagnóstico diferencial entre un colangiocarcinoma desarrollado a punto de partida de una poliquistosis y un cistoadenocarcinoma puede llegar a ser imposible⁽²⁶⁾.

Ile) Enfermedad y Síndrome de Caroli

Corresponde a dilataciones de la vía biliar intrahepática con comunicación con la vía biliar. Estas alteraciones pueden tener una distribución localizada o difusa.

Caroli describió dos formas:

la forma pura: enfermedad de Caroli

la forma asociada a una fibrosis hepática congénita: Síndrome de Caroli

Se estima que la incidencia del adenocarcinoma es de 7 a 10% en la enfermedad de Caroli^(10,48). Cifra que demuestra un riesgo 100 veces más alto que el de la población general.

El tumor se desarrolla a expensas de la vía biliar intrahepática de forma vegetante hacia la luz canalicular o de forma infiltrante por la pared. Se han encontrado lesiones de hiperplasia papilomatosa y de carcinoma "in situ". Esto sugiere que ante la ausencia de sospecha clínica de la presencia de un neoplasma, igual puede existir un carcinoma "debutante"⁽⁴⁹⁾. El riesgo de aparición de un cáncer sobre la enfermedad de Caroli es directamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad⁽²⁶⁾. En una revisión de Etienne y cols. del año 1987, se encontraron 20 casos de colangiocarcinomas asociados a la enfermedad de Caroli⁽⁴⁸⁾. El período entre el diagnóstico de enfermedad de Caroli y la aparición del tumor tuvo un máximo de 14 años. Más de la mitad de los casos se presentaron con una litiasis biliar intrahepática asociada, lo que refuerza la sospecha de que es un factor de riesgo para la

degeneración cancerosa. Existen hallazgos fortuitos de colangiocarcinomas en piezas de hepatectomías por enfermedad de Caroli localizadas, por lo que ciertos autores proponen una resección hepática limitada y precoz⁽⁵⁰⁾.

III) Fibrosis hepática congénita

Es una fibrosis portal y periportal inhomogénea, de intensidad variable. De transmisión autosómica recesiva, su prevalencia se estima en 1/100.000 nacimientos. Cuando este tipo de fibrosis se asocia con una enfermedad de Caroli, se habla del Síndrome de Caroli. Dicha fibrosis es la responsable de anomalías en el normal desarrollo de los canales biliares. Si la afectación es exclusiva de los ductos biliares microscópicos, se trata de una fibrosis hepática congénita pura. Si por lo contrario, afecta los ductos segmentarios macroscópicos, se trata de un Síndrome de Caroli.

La afectación renal concomitante es frecuente. Consiste en una ectasia de los túbulos colectores, simulando una enfermedad poliquística o poliquistosis hepato-renal⁽⁵¹⁾.

Se han descrito 5 casos en la literatura de colangiocarcinoma asociados a una fibrosis hepática congénita, 4 de ellos intrahepáticos. La frecuencia de degeneración de esta enfermedad es de 1.3%⁽¹⁰⁾. Los mismos fueron diagnosticados en etapa de metástasis.

La secuencia hiperplasia-displasia-carcinoma se encontró en todos los casos. Se plantea así, el problema del seguimiento y diagnóstico de transformación maligna⁽⁵²⁾.

IV) Atresia de la vía biliar

Se han descrito dos casos. Esta complicación aparece en los niños entre los 5 y 12 meses de vida. Su incidencia está aumentando, vinculada sobre todo a la operación de Kasai que prolonga la expectativa de vida de estos pacientes⁽²⁶⁾.

V) Colangitis esclerosante primitiva (CEP)

Es una enfermedad caracterizada por la inflamación crónica de la vía biliar intra y extrahepática, de causa desconocida, que progresa a la obliteración de la vía biliar⁽⁵³⁾. La patogenia está aún en etapa hipotética. Basados en la frecuente asociación de la colangitis esclerosante primitiva con la colitis ulcerosa crónica, factores infecciosos por intermedio de bacteriemias de origen portal han sido propuestos como responsables de la enfermedad. Pero hay que tener presente que la CEP precede en ocasiones la aparición de la enfermedad intestinal. Otro elemento que hace dudar su vínculo etiopatogénico es que la severidad del sufrimiento biliar y el intestinal no siempre están correlacionados. Por último, la colectomía no tiene influencia en la afectación biliar⁽⁵⁴⁾.

Se han propuesto factores: virales, tóxicos, genéticos e inmunológicos, pero jamás se demostraron⁽⁵³⁾.

La CEP afecta al hombre en el 70% de los casos, con máxima incidencia entre los 30 y 50 años. La asociación con enfermedad intestinal es de 54 a 93% según diferentes series; en 48 a 78% se asocia con la colitis ulcerosa crónica, siendo mucho más rara su asociación con la enfermedad de Crohn (4 a 6% de los casos)^(29,55,56). La afectación intestinal precede a la biliar en el 90% de los casos^(53,55).

La CEP evoluciona en tres fases: una primera fase asintomática que dura de 1 a 15 años; seguida de una fase sintomática 1 a 5 años de duración y por último, una fase terminal que puede extenderse, promedialmente, desde algunos meses hasta 2 años⁽⁵⁷⁾.

Estudiando la presentación clínica Farrant⁽⁵⁸⁾ analizó una serie de 126 pacientes portadores de CEP⁽⁵⁸⁾. El 62% de estos pacientes presentaba una hepatomegalia. La ictericia se encontró en 54% y el prurito en 48% de los casos. Los mismos podían presentarse desde el inicio o aparecer en la

evolución de la enfermedad. En la misma serie, 16% de los pacientes fueron asintomáticos. El laboratorio mostró una colestasis crónica en todos los casos.

La degeneración en un colangiocarcinoma ocurre en un 5 a 13% de las colangitis esclerosantes independientemente del tiempo de evolución. Benhamou, indica una incidencia del 1% anual⁽⁵⁷⁾.

El grupo de la Clínica Mayo, ha estudiado 30 colangiocarcinomas aparecidos en portadores de CEP⁽⁵⁹⁾. En los mismos, el diagnóstico de colangitis había precedido al de colangiocarcinoma en 52 meses (+/- 43). En la serie de Broomé y cols. el periodo de latencia fue de 8 años⁽⁶⁰⁾. La edad promedio de aparición del colangiocarcinoma fue 50 años, mientras que para la colangitis fue 38. El diagnóstico fue sincrónico en 9 casos (30%). En 6 casos (20%), la localización del colangiocarcinoma fue intrahepática periférica, en 18 (60%) fue extrahepática, mientras que en los 6 casos restantes (20%) presentaron un tumor perihiliar.

Se debe sospechar la presencia de un colangiocarcinoma cuando una colangitis esclerosante se deteriora rápidamente. Recordando que al momento del diagnóstico, 63% de los casos se presentan con metástasis⁽⁵⁹⁾, la media de supervivencia no supera los 7 meses.

En la búsqueda imagenológica de estos tumores, la fibrosis pericanalicular de la CEP, puede dificultar la puesta en evidencia del tumor en la ecografía, tomografía e inclusive la RMN. Pero en los casos de topografía intrahepática, resulta más fácil ya que dicha fibrosis poco dificulta la imagen⁽²⁶⁾. En la colangiografía, la dilatación de la vía biliar de 1 o varios centímetros de diámetro por detrás de una o varias masas polipoideas, o una forma "arrosariada de dilatación" deben hacer sospechar la aparición de un colangiocarcinoma⁽⁶¹⁾.

Valorando la utilidad de los exámenes radiológicos para detectar un colangiocarcinoma, Campbell y cols. estudiaron retrospectivamente una serie de 26 casos, en un periodo de 11 años; 6

eran CIP y 4 cánceres de vesícula⁽⁶²⁾. La tomografía diagnosticó el colangiocarcinoma en el 74% de los casos y la colangiografía en el 62%. La RMN se utilizó sólo en 6 pacientes; si bien mostró el tumor, lo hizo de manera menos evidente que la tomografía. Por este motivo, los autores le adjudican un rol secundario a la RMN en esta patología y la sugieren sólo cuando la tomografía es imprecisa. Concluyen que ante la sospecha de un colangiocarcinoma desarrollado en una CEP, el diagnóstico debe confirmarse mediante el par compuesto por la tomografía y la colangiografía.

La colangio-RMN, no tiene aún la resolución espacial suficiente para permitir el diagnóstico de CEP cuando existe estenosis sin dilatación. Comparada con la colangio-tomografía, demostró ser de menos utilidad y más aún en el sector extrahepático⁽⁶³⁾. De todas maneras, basados en la escasa experiencia con la que se cuenta actualmente con la colangio-RMN, su lugar en el arsenal diagnóstico de esta enfermedad queda aún por determinar.

Por último, hoy día existe unanimidad de criterio que el trasplante hepático tiene indicación en la CEP cuando: la bilirrubina es mayor de 100 mmol/L (normal: 17-mol/L), se repiten episodios de angiolitis incontrolables por antibioticoterapia, presenta hipertensión portal y/o el prurito es incontrolable. El riesgo de desarrollar un colangiocarcinoma es muy débil como para determinar un trasplante hepático precoz en las colangitis esclerosante primitiva. El hallazgo fortuito de un colangiocarcinoma en la pieza de hepatectomía total por trasplante en caso de colangitis esclerosante, compromete seriamente el pronóstico^(57,64).

VI) Colitis inflamatorias

La afectación hepato-biliar, puesta en evidencia durante la valoración hepática en el curso de una enfermedad inflamatoria del intestino, es frecuente. Se han encontrado alteraciones en el 11% de los casos de una serie de 1268 pacientes portadores de una colitis ulcerosa crónica (CUC)⁽⁶⁵⁾.

La causa más frecuente, responsable de dichas alteraciones ha sido la colangitis esclerosante primitiva con el 36% de los casos, otras causas menos frecuentes fueron las hepatitis virales, el alcoholismo, etc. La colangitis esclerosante se desarrolló en más del 60% de los casos con una media de 7 años, después del diagnóstico de la CUC. La relación hombre/mujer fue 6/1. Este estudio reporta 4 casos de colangiocarcinoma, todos ellos aparecidos en pacientes que asociaban una CEP.

El riesgo de desarrollar un colangiocarcinoma persiste luego de una coloproctectomía total con anastomosis ileo-anal, como se demuestra en un estudio sobre 1407 CUC en el que se hallaron 4 tumores aparecidos en el seguimiento de dicha operación⁽⁶⁶⁾.

Una serie de 112 colangiocarcinomas, 28% de los tumores hiliares se asociaron a una CUC, mientras que el 7% de los CIP la asoció. En esta serie, ninguno de los CIP que se asociaron a CUC, presentó una colangitis esclerosante asociada⁽¹³⁾.

Los colangiocarcinomas que se asocian a CUC, se desarrollan luego de un período de sufrimiento intestinal de al menos 10 años. Aún así, la edad de aparición del tumor es menor si lo comparamos con los casos de colangiocarcinoma esporádicos (42 vs. 66 años)⁽⁶⁷⁾.

La incidencia de carcinoma biliar en los portadores de CUC se estima en 1/246. Un tercio de ellos lo desarrollará a forma de CIP⁽⁶⁸⁾. El riesgo de desarrollar un colangiocarcinoma en los portadores de CUC se multiplica por 30 cuando asocian una CEP⁽⁵³⁾. Broome y cols. encontraron un riesgo incrementado de desarrollar un colangiocarcinoma en los pacientes afectados de la asociación CUC/CEP. También está aumentado el riesgo de cáncer de colon. Esto pone en duda si los mecanismos carcinogénicos en ambos órganos no son similares⁽⁶⁹⁾.

La asociación con la enfermedad de Crohn es francamente menor. En una revisión de la literatura, se publican 8 casos, 7 de los cuales correspondieron a mujeres. La edad de afectación tam-

bién fue menor que en los casos esporádicos (49 vs 66 años), con una media de duración de la enfermedad intestinal de 14 años⁽⁶⁷⁾. Se propone como teoría que intenta explicar la menor relación del colangiocarcinoma con la enfermedad de Crohn en comparación a la CUC, la muy baja asociación de la primera con la CEP.

VII) Thorotrast®

El Thorotrast® o dióxido de thorium es un producto de contraste radiológico que fue utilizado desde fines de 1920 hasta fines de los años 50. Se trata de una sustancia radioactiva cuya inyección determina una irradiación interna de tipo alfa⁽⁶⁹⁾. La vida media de esta sustancia es de 200 a 400 años. El 70% de la dosis inyectada es captada por el hígado, 20% por el bazo y 10% por la médula ósea. Su eliminación es básicamente nula⁽⁷⁰⁾. Vinculado a su acción radioactiva, se lo ha considerado como carcinogénico. Los tumores encontrados vinculados al mismo fueron: 38-50% angiosarcomas, 35-43% colangiocarcinomas, 10-16% carcinomas hepatocelulares y 2% hemangioendotelomas⁽⁶⁹⁾. Se han encontrado asociaciones de ellos. El período de latencia es de 34.7 años (+/- 6.6 años)⁽⁷¹⁾. El 90% de los colangiocarcinomas desarrollados por la exposición al contraste fueron a forma de CIP y el 10% restante fueron hiliares⁽⁷¹⁾. Aparece 5 años más temprano que las formas esporádicas (53 vs 58 años). En la serie de Rubel y cols. el 50% de los pacientes presentaban una patología tiroidea asociada⁽⁷²⁾. Los exámenes histopatológicos ponen en evidencia la presencia del Thorotrast®, dispuesto en forma de gránulos parduzcos, con necrosis en el centro de una fibrosis intensa. La vía biliar asocia focos de displasia e inclusive de carcinoma "in situ"⁽⁷²⁾. La arquitectura histológica es similar a las otras formas tumorales. Tomográficamente, la lesión está resaltada por opacidades hiperdensas, finas, que permiten visualizar los depósitos de Thorotrast®. La sobrevida media hallada fue de 6 meses (+/- 3.7 meses), sin sobrevida a los 18 meses⁽⁷¹⁾.

VIII) Parásitos

Existen dos tipos de parásitos con probada vinculación con el CIP. El *Clonorchis Sinensis* y el *Opisthorchis Viverrini*⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. Con una distribución geográfica predominante en el Lejano Oriente (China, Tailandia, Vietnam, Corea, Japón, Taiwan y Hong-Kong), tienen un ciclo biológico similar al que conocemos para el *Equinococcus Granulosus*. Alcanzan el hígado por vía entero-portal.

En las regiones mencionadas, con alta prevalencia, se estima en 38 millones las personas contaminadas por el *Clonorchis Sinensis*. En Hong-Kong, 15% de los cánceres primitivos del hígado son inducidos por este parásito, a forma de colangiocarcinoma. En etapas iniciales de la contaminación se encuentra un edema, con descamación y ulceración del epitelio. Progresivamente aparece una hiperplasia epitelial. En la etapa crónica de la infestación, se encuentra una fibrosis pericanalicular con espesamiento parietal. A la irritación mecánica se asocia la irritación química dada por modificaciones en la composición de la bilis. Los colangiocarcinomas desarrollados a partir de este parásito son productores de abundante mucus^(76,77). Su ubicación es frecuentemente periiliar y a menudo multicéntricos⁽⁷⁷⁾. Otra característica de estos tumores es su tendencia a la diseminación ganglionar⁽⁷⁸⁾.

El *Opisthorchis Viverrini* es endémico en Tailandia y Vietnam. Su incidencia en esos países es de 54/100.000 habitantes (Occidente 2/100.000). El colangiocarcinoma representa allí el 60% de los tumores de hígado⁽⁷⁹⁾. La aparición del tumor no se vincula con la intensidad de la infestación, pero sí con la duración. El poder carcinogénico del parásito se incrementa por la frecuente asociación con la ingesta de nitrosaminas y aflatoxinas en la región^(80, 81). En una serie de 30 casos, al momento del diagnóstico, 63% se presentaba con invasión o compromiso ganglionar, 30% con carcinomatosis peritoneal y solo el 23% entró en la categoría de resecables⁽⁷⁹⁾.

Respecto a otras parasitosis, la Fasciola Hepática no se asocia con aumento de la incidencia de colangiocarcinoma⁽⁸²⁾. No sucede lo mismo con los casos de Ascaridiasis Biliar⁽⁸³⁾.

IX) Otros

IXa) Hepatitis Viral

No se encuentra un vínculo entre la hepatitis viral o la cirrosis y el colangiocarcinoma. Yamamoto y cols. son los únicos que encuentran 5 pacientes con anti-VHC en 6 colangiocarcinomas pequeños (< 3cm)⁽⁸⁴⁾.

IXb) Medicamentoso

Existen menos de 5 casos en la literatura. Se trata de casos vinculados a la ingesta de anticonceptivos orales, andrógenos, anabolizantes, metildopa y metrotexate^(70, 85).

IXc) Tifoidea

Si bien no se precisa la ubicación del colangiocarcinoma, un estudio de 23 casos muestra que 9 pacientes eran portadores crónicos de salmonelosis⁽⁸⁶⁾. Las toxinas liberadas por la bacteria se encuentran en las sales biliares, pudiendo ser a través de éstas la acción degenerativa.

IXd) Hemocromatosis

En 54 casos de tumores primitivos de hígado desarrollados sobre hemocromatosis hereditaria, Deugnier y cols. encuentran que 53 corresponden a carcinoma hepatocelular y solo 1 caso corresponde a colangiocarcinoma⁽⁸⁷⁾. En otra serie, sobre 42 casos de CIP, uno solo asentó en una hemocromatosis⁽¹³⁾.

IXe) Radioterapia Externa

Una mujer de 23 años, que al año de vida había recibido radioterapia por un tumor de Wilms,

se presentó con un colangiocarcinoma hiliar, por lo que podría corresponder a un tumor radio-inducido⁽⁸⁸⁾.

Aspectos clínicos

Los signos clínicos del CIP son a menudo vagos e inespecíficos. Consecuentemente la mayoría de las publicaciones no hacen referencia a este aspecto. Altae y cols. comparan 48 CIP con 70 casos de tumores de Klatskin. Cuando compararon el adelgazamiento, éste estaba presente en el 90% contra el 40% en el tumor hiliar. Lo mismo ocurrió con el tumor palpable (31 vs 6%), mientras que la relación se invirtió para la ictericia (71 vs 24%)⁽¹³⁾. La abscedación es una evolución factible en el CIP (8.5%) y ocurre en etapas terminales con sobrevidas que no superan los 3 meses⁽⁸⁹⁾. La abscedación es más frecuente cuando se asocia una hepatolitiasis⁽⁹⁰⁾. El dolor a nivel de hipocondrio derecho se ve en el 35 a 70% de los casos^(2, 5, 91, 92). La anorexia y la fiebre se presentan en el 30 y 10%, respectivamente^(2, 91, 92). La extensión loco-regional con un Budd-Chiari secundario se ve en 3 a 6% de los casos^(2, 91). La ascitis está presente en el 30% de los pacientes⁽⁹³⁾.

Laboratorio

En una serie de 26 CIP, Yamanaka y cols.⁽⁹⁴⁾ encuentran una hiperbilirrubinemia en el 23% de los casos junto a un aumento de la fosfatasa alcalina en el 96%. Pero 19 de los pacientes tenían una estenosis biliar. Cherqui y cols.⁽⁹⁵⁾ encuentran la bilirrubina elevada en 36% y la fosfatasa alcalina en el 64% de los casos. Nakeeb y cols. afirman que sólo el aumento de la bilirrubina junto a la creatininemia tiene un valor estadísticamente significativo en las formas intrahepáticas en relación a las otras topografías⁽⁴⁾. Los marcadores tumorales no son específicos. La alfa-feto-proteína está aumentada en el 19%, el CEA en el 31% y el CA 19-9 en el 77% de los casos⁽⁹⁴⁾. El Liver Study Group of Japan señala un aumento de la alfa-feto-

proteína en el 7 a 19% de los casos^(6, 8, 9). Nakebb y cols. sentencian que el aumento del CEA puede ayudar a diferenciar la estenosis biliar del colangiocarcinoma, puesto que cuando el aumento es mayor a 30 ng/ml se trata de un tumor, con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 84%⁽⁹⁶⁾. Otro marcador tumoral evaluado en este tipo de tumores es el CYFRA 21-1, fragmento de la citoqueratina 19. Los niveles séricos elevados de este marcador, en pacientes con cáncer hepático, particularmente en aquellos con alfa-feto-proteína normal, sugerirían la existencia de un CIP más que un carcinoma hepatocelular⁽⁹⁷⁾. En un estudio con pacientes seleccionados, donde se apartan los portadores de procesos inflamatorios, se indica que el aumento de la Interleukina-6 es el factor más importante para confirmar el diagnóstico de colangiocarcinoma⁽⁹⁾. Finalmente, se ha señalado que la biología del CIP es de una colestasis anictérica con función hepática normal^(26, 40).

Anatomía patológica

I) Aspectos macroscópicos

En 1901 Eggel clasificó a los colangiocarcinoma en tres formas anátomo-lesionales:

- forma nodular; uno o varios nódulos de tamaño variable
- forma masiva; masa única de tamaño variable
- forma difusa; numerosos focos infiltrantes tumorales

Nakajima y cols. encuentran en 102 casos estudiados, a la forma masiva como la más frecuente (62%), la nodular en un 16% y la difusa en el 4%. Catalogaron como inclasificable al 18% de los tumores⁽⁹⁹⁾. Estos resultados fueron confirmados por el Liver Cancer Study of Japan; forma masiva 62%, nodular 13% y difusa 25%⁽⁷⁾. Yamamoto y cols. basados en la clasificación de Eggel, unen las formas nodular y masiva como vegetantes, dejando la forma difusa como infiltrante⁽¹⁰⁰⁾. Se describen como masas blanco-grisáceas, firmes⁽¹⁰¹⁾, con zonas centrales necrosadas⁽¹⁰²⁾, o una

zona central estrellada, brillante de límites anfractuosos⁽⁶⁸⁾ y un importante componente desmoplásico que puede umbilicar la superficie capsular del órgano⁽¹⁰¹⁾.

II) Aspectos histológicos

El CIP es un adenocarcinoma que se desarrolla a partir del epitelio de los ductos biliares interlobulillares.

Basados en la arquitectura y diferenciación tumoral, Najajima y Kondo⁽⁹⁹⁾ describen 3 grupos con 9 subtipos (Tabla 1)

Tabla 1. Los grupos 1,2 y 3 refieren a la diferenciación celular.

Clasificación Histológica	% de casos (n= 102)
GRUPO 1	51.9
Adenocarcinoma Papilar	26.4
Adenocarcinoma Tubulo-Papilar	13.7
Adenocarcinoma Tubular bien diferenciado	11.8
GRUPO 2	38.2
Adenoc.Tubular moderadamente diferenciado	26.4
Adenoc.Tubular poco diferenciado	11.8
GRUPO 3	9.9
Adenocarcinoma Adeno-Escamoso	3
Carcinoma Epidermoide	3
Carcinoma Mucinoso	0.9
Carcinoma Anaplásico	3
	100

Jan y cols.diferencian tres tipos de crecimiento; exofítico intra-canalicular, pericanalicular sin compromiso endoluminal e infiltrante hacia parénquima adyacente. Su frecuencia es de 21.9%, 19.5% y 58.5% respectivamente. La tabla 2 muestra el tipo de invasión intrahepático estudiado en 89 CIP ⁽¹⁰³⁾.

Las metástasis están presentes en el 68% de los casos al momento del diagnóstico y se deben al compromiso vascular en el crecimiento tumoral⁽⁹⁹⁾.

Tabla 2. Tipo de crecimiento Tumoral

Modo de Invasión	% de casos (n= 89)
Intrahepática	
Invasión Sinusoidal	93
Invasión de Vasos Portales	52
Invasión Ganglionar	18
Invasión Perineural e Intraneural	16
Crecimiento Longitudinal por	
Ductos Biliares	12

Se han propuesto 3 características que permiten diferenciar los CIP de los carcinomas hepatocelulares: La presencia de mucina intra y extracelular, la ausencia de secreción de bilis y la presencia de abundante tejido conjuntivo^(68, 82, 104).

III) Inmunohistoquímica

Dada la frecuente dificultad para diferenciar un colangiocarcinoma de un carcinoma hepatocelular o de una metástasis de un adenocarcinoma, desde el punto de vista morfológico, surge la posibilidad diagnóstica apoyada en la inmunotinción. Técnica discutida y aún no aceptada unánimemente⁽¹²⁾. No existe todavía un marcador específico.

La inmunotinción con las citoqueratinas (CK) 7 y 20, permite distinguir el colangiocarcinoma de las metástasis hepáticas del cáncer colorectal. El perfil inmunológico del colangiocarcinoma varía según la localización: CK 7 +/CK 20 – para el periférico y CK 7 + /CK 20+ en el no periférico, mientras que las metástasis son negativas en su mayoría para el CK 7 y positivas en todos los casos para el CK 20⁽¹⁰⁵⁾. También se las comparó con los carcinomas hepatocelulares donde se observó que mientras los colangiocarcinomas, independientemente de la topografía, son CK 7 + en el 97% de los casos y CK 20 + en 10%, los carcinomas hepatocelulares son casi siempre negativos para ambas CK⁽¹²⁾.

En una serie sobre 38 tumores, se estudió la citoqueratina 19. La misma se encontró en el 100%

de los colangiocarcinomas y en ningún carcinoma hepatocelular⁽¹⁰⁶⁾.

Analizando la relación de los perfiles de citoqueratinas con los subtipos de colangiocarcinoma, así como la compareción de éstos con las metástasis hepáticas de distintos adenocarcinomas, Shiminishi T y cols⁽¹⁰⁷⁾ evidencian las citoqueratinas 7, 8, 18 y 19 en el 97%, 97%, 77% y 92% de los colangiocarcinomas respectivamente. La citoqueratina 18 fue más frecuente en los CIP que en los hiliares, mientras que la citoqueratina 19 fue constante en los CIP, pero la concentración de la misma tenía una relación directa con el grado de diferenciación. La citoqueratina 20 no la hallaron en sectores epiteliales sanos ni en tumores bien diferenciados, en cambio, la concentración fue moderada en los tumores de mediana y pobre diferenciación. Su concentración fue mayor cuando se estudió los colangiocarcinomas hiliares. Se evidenció en 81% de las metástasis hepáticas del cáncer colorectal; en algunas metástasis hepáticas del cáncer gástrico y fue excepcional en las metástasis hepáticas del adenocarcinoma de vesícula y páncreas. Los autores sentencian que el perfil de las citoqueratinas 7 y 20 de las metástasis hepáticas del cáncer de vesícula biliar y páncreas es aproximado al de los CIP. En cambio, el perfil de éstas mismas citoqueratinas, referidas a las metástasis hepáticas del cáncer colorectal y gástrico es distinto al de los CIP.

Podemos aceptar que el análisis de las citoqueratinas no sólo puede ayudar a hacer un diagnóstico positivo con elevada probabilidad, sino también pueden orientar a determinar el origen en caso de metástasis hepáticas.

El EMA (antígeno de membrana epitelial) fue estudiado por Bonetti y cols⁽¹⁰⁸⁾ en 6 colangiocarcinomas y 19 carcinomas hepatocelulares: mientras que en los primeros estuvo presente en todos los casos de manera difusa, en los carcinomas hepatocelulares solamente se presentó en dos casos y de manera puntual.

IV) Extensión regional

Es frecuente la extensión a la cápsula de Glisson (41%)⁽⁹⁾, la invasión de la vía biliar (73%)⁽⁸⁾, y el compromiso de la vena porta o alguna de sus ramas (32%)^(7, 8). Menos frecuentemente se afectan las venas suprahepáticas (14 a 20%)^(8, 9). El compromiso ganglionar se comprueba en el 86% de los casos⁽⁹⁹⁾. El mismo grupo encontró que según la diferenciación celular de los grupos 1, 2 y 3, la afectación ganglionar es de 64%, 75% y 100% respectivamente. Para los autores, la presencia de ganglios intrahepáticos colonizados, no aumenta la asociación con metástasis ganglionares extrahepáticas. Los mismos aseveran que los ganglios colonizados son dos veces y media más frecuentes en los CIP que en los tumores hiliares.

El Liver Cancer Study Group of Japan reporta, en tres series retrospectivas, la diferencia de invasión ganglionar que existe entre los colangiocarcinomas y los carcinomas hepatocelulares (Tabla 3). La invasión ganglionar es el doble para los colangiocarcinomas⁽⁷⁻⁹⁾.

Tabla 3. Invasión ganglionar según tipo tumoral.

Tipo de tumor	Serie de 1984	Serie de 1987	Serie 1990
Hepatocarcinoma	35% (n=549)	37% (n=897)	30% (n=1374)
Colangiocarcinoma	62% (n=44)	83% (n=79)	69% (n=86)

V) Metástasis a distancia

La incidencia de metástasis a distancia también aumenta en función del grado celular: el primero presenta 57%, el segundo 83% y el tercero 89% al momento del diagnóstico. Dicha frecuencia está en función con la invasión vascular intrahepática (83% vs 60% sin invasión vascular)⁽⁷⁻⁹⁾. (Tabla 4) Las metástasis a distancia son dos veces más frecuentes en los CIP que en los hiliares⁽⁹⁹⁾.

VI) Punción cito-diagnóstica percutánea

Los resultados son variables. Berdah y cols. en su serie de 31 casos puncionaron a 20 pacientes, obteniendo un diagnóstico positivo en solo 8 casos (40%)⁽²⁾. En la serie del Hospital Beaujon, de 16 enfermos operados por CIP, 12 tenían realizada la punción, la misma aportó el diagnóstico en 6 casos (50%)⁽⁹¹⁾.

Un equipo italiano publica que el beneficio se logró en el 80% de los casos⁽¹⁰⁹⁾.

VII) Oncogenes

Mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa se estudió la mutación en el cordón 12 del oncogén K-ras. Dicha mutación se halló en el 16.67% de los pacientes tailandeses, portadores de colangiocarcinoma. La incidencia de dicha mutación puntual, es más baja cuando se la comparó a la encontrada en pacientes británicos y japoneses, lo que podría indicar, uno o más mecanismos etiológicos diferentes en la patogenia del colangiocarcinoma⁽¹¹⁰⁾.

Los anticuerpos anti-p53 han sido investigados en los colangiocarcinomas (prevalencia 5-7%). Son detectados más frecuentemente en la topografía tumoral periférica que en la central. Sin embargo, el significado y valor pronóstico de estos anticuer-

Tabla 4. Liver Cancer Study of Japan. Metástasis a distancia de los colangiocarcinomas.

Topografía	Serie de1984 en % (n)	Serie de1987 en % (n)	Serie de1990 en % (n)
Pulmón	41 (44)	54 (94)	50 (113)
Hueso	12 (44)	17 (84)	17 (106)
SNC	0 (44)	0 (55)	0 (63)
Peritoneo	46 (44)	47 (92)	47 (109)
Órgs. Intra-perit.	40 (44)	50 (96)	41.5 (106)
Suprarrenales	20 (44)	16.5 (97)	20 (108)
Piel	2 (44)	4 (96)	7 (108)
Otras	18 (44)	31 (71)	30 (86)

pos en el contexto del colangiocarcinoma no está establecido y requiere mayores estudios⁽¹¹¹⁾.

Imagenología

I) Ecografía

Los colangiocarcinomas intrahepáticos periféricos aparecen en la ecografía como lesiones heterogéneas, hipocogénicas en estadios tardíos, sin resaltos periféricos o centrales. Ocasionalmente pueden ser isoecogénicas lo que dificulta su detección. El aspecto ecográfico está relacionado con su principal característica: la riqueza en tejido fibroso⁽⁹¹⁾. La ecogenicidad tumoral está vinculada al tamaño tumoral. Los de 3 o menos centímetros son en general iso o hipocogénicos, mientras que los mayores de ese tamaño son hiperecogénicos en el 60% de los casos, 20% son heterogéneos⁽¹¹²⁾. Cuando es difícil su detección por ser isoecogénico, existen dos signos indirectos importantes: un halo peritumoral (presente en el 50% de los casos y que lo puede confundir con una metástasis) y dilataciones de ductos periféricos que se alcanzan a ver hasta en un tercio de los pacientes con tumor indetectable⁽¹⁰²⁾. Son raras las calcificaciones intratumorales^(5, 113, 114). El 90% de los pacientes tiene una extensión loco-regional y/o a distancia al momento de la cirugía, pero sólo en el 35% de los casos es evidenciable por la ecografía⁽¹¹²⁾. Los autores refieren que las limitantes de la ecografía son: la ubicación de los tumores en los segmentos posteriores; la tendencia general a subestimar el tamaño y el número de los nódulos y por último, su pobre sensibilidad para determinar la extensión lesional. El uso de la ecografía evita procedimientos invasivos en algunos pacientes y contribuye a identificar a aquellos en los cuales es necesaria investigación más minuciosa⁽¹¹⁵⁾.

II) Tomografía

El aspecto tomográfico más característico de los CIP, es una masa hipodensa, de límites irregulares, con una cicatriz central presente en el 30% de los casos. Después de la inyección del con-

traste, se produce un realce de la periferia tumoral con una retracción capsular que sugiere el diagnóstico^(91, 114). En el tiempo precoz del contraste, el tumor capta muy poco y lo hace desde la periferia y el centro. Esta captación retardada y moderada del contraste, que puede ser centrípeto e incompleta, se explica por el gran componente fibroso del tumor y su grado de diferenciación^(91, 116, 117). La máxima captación del contraste ocurre a los 10 a 15 minutos de inyectado el mismo⁽¹¹⁸⁾. Un realce incompleto del contorno tumoral, de intensidad media, que ocurre en el tiempo arterial y portal del estudio, es muy característico de los CIP⁽¹¹⁹⁾ (Figura 1). La presencia de septos intra-tumorales es poco frecuente pero bastante específico de estos tumores. Lo mismo ocurre con la retracción de la cápsula de Glisson que provocan los CIP, si bien solo se da en el 21% de los casos, es muy característico y testimonia la intensa reacción desmoplásica de estos tumores⁽¹¹⁹⁾. Existen autores que afirman que la retracción capsular es poco específica⁽¹¹³⁾.



Fig. 1 - Aspecto tomográfico del CIP

La dilatación de la vía biliar intrahepática, por detrás del tumor, se ve en el 68% de las tomografías^(116, 119). La misma es moderada y difusa, siendo más marcada en la proximidad del tumor⁽¹¹⁹⁾. La presencia de nódulos secundarios es variable^(5, 114, 117, 119). La afectación de la porta o sus ramas es poco frecuente, salvo cuando el tumor es de ubicación central^(5, 114, 119). La misma ocurre por infiltración más que por trombos tumorales⁽⁹¹⁾. La atrofia de un lóbulo del hígado se observa cuando

existe el compromiso de una de las ramas de división de la vena porta. Por tanto, es más frecuente en los tumores de ubicación central que en los periféricos (50% vs 11%). Por igual motivo, en un 30% de las tomografías se ve un enrarecimiento peritumoral con el contraste que refleja trastornos de la vascularización⁽¹²⁰⁾. A diferencia de la ecografía, la tomografía es de gran valor para estimar la extensión lesional. Los ganglios de más de 1 cm, ubicado en el pedículo hepático se ven en el 68% de los casos, los celiacos en el 38%, los hepato-duodenales en el 29%, los hepáticos en el 26%, los gástricos izquierdos en el 24% y los para-aórticos en el 18%⁽¹¹⁹⁾. La extensión a la vena porta inferior se da en el 25% y un 15% tienen compromiso endoluminal⁽⁹¹⁾. La extensión peritoneal hacia el epiplón menor, sólo se ve en el 40% de los casos⁽¹¹⁹⁾.

III) Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

En T1, el CIP se ve como una hiposeñal homogénea en el 50% y heterogénea en el otro 50% de los casos. A veces es posible ver una hiposeñal central más marcada. En T2, la periferia tumoral se ve como una hiperseñal variable. El centro puede ser hipodenso, correspondiendo a fibrosis o hiperdenso, correspondiendo a necrosis. Una porción central de intensidad variable (cicatriz central) es más evidente en T2 que en T1. Si bien, esta no es específica de un CIP, es evocadora de un tumor primitivo del hígado^(113, 114). La presencia de lagos de mucina hacen las imágenes más hipodensas en T1 y más hiperdensas en T2⁽¹²¹⁾.

Las secuencias dinámicas después de la inyección rápida de gadolinio, muestran un realce moderado de la periferia tumoral⁽¹²¹⁾. Se observa luego, un rellenado concéntrico y progresivo en los tiempos tardíos^(14, 91, 122) que sugiere la presencia de una neovascularización periférica⁽¹²¹⁾. El contraste también sirve para poner en evidencia la zona central, que se realza en forma moderada. En los tiempos tardíos del estudio, el tumor se muestra como una

imagen inhomogénea, con una hipodensidad central y un refuerzo periférico en anillo^(113, 114).

En las imágenes por RMN es posible evidenciar diferentes aspectos de los CIP. Los tumores tipo masa se pueden demostrar o evidenciar bien, tanto en las secuencias pre o postgadolinio. Los tumores circunferenciales pueden mostrar un incremento mínimo del grosor de la pared ductal y se evidencian más claramente en las imágenes en las cuales el tejido graso es eliminado por artificios técnicos y la imagen se obtiene 1 a 5 minutos luego de administrado el contraste⁽¹²³⁾.

Fan y cols. prodigan los beneficios de la RMN ya que en su serie de 8 casos lograron detectar mediante este estudio 5 casos con nódulos satélites, en 6 pacientes, el compromiso de las ramas portales, una atrofia focal del parénquima en 3 casos y una dilatación limitada de la vía biliar en 4 casos⁽¹⁴⁾. Sin embargo, no hace la comparación con los elementos clínicos, tomográficos ni anatómo-patológicos. Antes de aparecer el modo de sustracción helicoidal de la tomografía, se decía que era el examen ideal para detectar metástasis intrahepáticas⁽¹²⁴⁾.

IV) Colangio-RMN

En el futuro, promete adquirir la resolución suficiente que permitirá suplantar la opacificación biliar endoscópica o transhepática⁽¹²⁵⁾. Permitirá visualizar eventuales anomalías en ductos de tercer y cuarto orden. Al no depender del pasaje del producto de contraste, permite la visualización de los ductos post-estenóticos⁽¹²⁶⁾. La estimulación de la secreción de bilis podría aumentar la sensibilidad del examen.

V) Colangiografía Transhepática y/o Endoscópica Retrógrada

Son estudios de jerarquía casi insustituibles para la decisión terapéutica de los tumores hiliares o de Klatskin. No sucede lo mismo con los CIP. En

, su indicación surge en caso de duda sobre probable afectación de la vía biliar contralateral o para valorar su relación con la convergencia¹²⁵. También son importantes en el balance de los CIP desarrollados sobre litiasis intrahepáticas²².

VI) Arteriografía Selectiva

En 23 a 41% de los casos pone en evidencia una hipervascularización del tumor^{6-9, 127} y en 32 a 47% una hipovascularización⁸⁶. Los autores consideran que un tumor maligno hipervascularizado, es un colangiocarcinoma si asocia elevación de CEA y/o un CA 19-9. Hay autores que prescinden de ella puesto que la tomografía helicoidal o una RMN permiten apreciar la extensión arterial y venosa¹²⁵.

En conclusión, imagenológicamente el CIP aparece como una lesión única, voluminosa, no encapsulada, heterogénea, que capta el contraste de manera lenta y progresiva, de forma centripeta, poco intensa e incompleta, tanto en la tomografía como en la RMN. Los signos asociados pueden ser de ayuda diagnóstica en caso de duda: compromiso de los vasos portales, atrofas segmentarias del parénquima, retracciones capsulares, dilataciones focalizadas de la vía biliar y extensión a la vena cava inferior⁹¹.

Diagnósticos diferenciales

Las dificultades en el diagnóstico de los CIP hacen que el mismo se base fundamentalmente en su fuerte componente fibroso y en el frecuente compromiso vascular que asocian. Por otra parte, los CIP con abundante secreción de mucina agregan la dificultad de diferenciarlos de tumores quísticos y de tumores con importante necrosis central.

I) Hepatocolangiocarcinoma

Es un tumor primitivo del hígado, poco frecuente, representa el 1 al 5%^{11, 128, 129}. Son tumores

voluminosos que en el 50% de los casos se asocian a cirrosis^{11, 130}. Goodman y cols. describen 3 tipos: el tipo 1 “collision tumors” donde ambos tipos de células se enfrentan pero permanecen separadas; el tipo 2 “transitional tumors”, donde existe una zona de diferenciación intermedia y transicional y el tipo 3 “fibrolamellar tumors”, íntimamente asociados con predominancia de uno u otro⁽¹²⁸⁾. Los hallazgos paraclínicos dependerán del tipo predominante.

II) Metástasis hepáticas de un adenocarcinoma

En el estudio de Weinbren y Mutum, los colangiocarcinomas se caracterizan por la presencia de células sanas y tumorales en el seno de una misma formación acinosa, por la invasión directa intrasinusoidal. Dicho aspecto jamás se encuentra en las metástasis⁽¹⁰²⁾. Si bien, al igual que el CIP, las metástasis pueden segregar mucina y tener un crecimiento pericanalicular, éstas respetan la superficie epitelial de los canalículos. La porto-tomografía constituye el mejor examen paraclínico para diferenciarlas, con una sensibilidad que alcanza el 85 a 94%⁽¹³⁰⁾.

III) Carcinoma hepático esclerosante

Tumor con estroma fibroso muy importante y escasa celularidad. Sin mucosecreción puede originarse en los hepatocitos (60%) o en los ductos (20%). No es posible diferenciarlos por la imagenología⁽⁵⁾.

IV) Cistoadenocarcinoma biliar intrahepático

Sólo hay 50 casos descritos en la literatura. Independientemente del sexo aparece entre los 45 y 60 años. Los quistes están bien delimitados, son multiloculares y grandes (5 a 14 cm). Presentan grandes vegetaciones en su pared y en 1/3 de los casos contienen mucina con aspecto hemorrágico. Pueden segregar grandes cantidades

de mucus provocando obstrucción con dilatación de la vía biliar. Presentan diferentes estirpes epiteliales: cilíndrica, estratificada o epidermoide. Se ha descrito la transición entre epitelio simple - displasia - carcinoma⁽⁶⁸⁾. Son de crecimiento lento y rara vez dan metástasis, la curación es posible con la cirugía⁽²⁶⁾. El diagnóstico se basa en la presencia de atipias celulares, con elevado número de mitosis e invasión del estroma subyacente⁽¹⁰⁴⁾.

V) Hemangioepitelioma epiteliode

Tumor raro, compuesto de células endoteliales. Aparece a los 50 años, con predominancia femenina (2/1). No se le reconocen factores de riesgo. Biológicamente se presentan con fosfatasa alcalina elevada en 2/3 de los casos y con alfa-feto-proteína normal. Se presenta de manera multinodular fibrosa, mal delimitado, en la periferia del hígado. El centro tumoral es un estroma fibroso y frecuentemente determina una retracción capsular. Un tercio de los enfermos presentan metástasis a distancia y 1/3 de los pacientes están vivos a los 5 años independientemente del tratamiento⁽⁶⁸⁾.

VI) Carcinoma vesicular

Actualmente es imposible diferenciar un CIP que invade la vesícula biliar de un cáncer de vesícula extendido al parénquima hepático⁽¹²⁷⁾.

Tratamiento

I) Cirugía

Ia) Hepatectomías:

Son el tratamiento de elección en los CIP y en general cumplen dos reglas: se dan en hígados sanos, por lo que la insuficiencia hepatocelular postoperatoria es rara y por tratarse de tumores grandes, en general son extensas. En las series japonesas, la tasa de resecabilidad es del 40 al

45%^(7, 8). Pero haciendo la unificación con diferentes series, los mismos autores indican que globalmente la resecabilidad cae al 23-28%. Existen estudios más recientes que muestran una más alta tasa de resecabilidad: de 50 a 74%^(2, 4, 95, 127), 50%⁽⁴⁾, 55%⁽²⁾, 67%⁽¹²⁷⁾ y 74%⁽⁹⁵⁾. En los trabajos mencionados se realizaron resecciones del al menos 3 segmentos hepáticos. No es posible precisar la indicación de incluir el lóbulo de Spiegel en la resección. Su indicación formal surge, fundamentalmente, en los tumores hiliares⁽¹³¹⁾. Se considera que la resección es curativa cuando incluye un margen libre de tumor de 1 cm.⁽³⁾. Pilchmayr y cols. asocian sistemáticamente un vaciamiento ganglionar en todas las hepatectomías por CIP⁽¹³²⁾. El mismo se extiende desde el pedículo hepático, por el pequeño epiplón hasta la región celiaca. La mortalidad operatoria varía entre 0%^(8, 23, 127) y 5.6%⁽⁴⁾. La morbilidad publicada para este procedimiento, es de 11 a 25%^(2, 23).

Revisando retrospectivamente 39 pacientes resecados con disección linfática radical, Tsuji T y cols.⁽¹³³⁾ encontraron que el 62% presentaban invasión ganglionar. La distribución de los mismos era: ligamento hepatoduodenal, nódulos para aórticos, nódulos retropancreáticos y arteria hepática común, independientemente de la localización intrahepática del tumor. En el Klatskin o en el CIP de topografía izquierda, se suma el compromiso gástrico izquierdo a través de la curvatura menor.

Yamamoto y cols. distinguen dos formas tumorales: una forma que se comporta como masa y otra principalmente infiltrante que crece a lo largo de la cápsula. En base a eso proponen la siguiente estrategia quirúrgica: al primer caso le proponen un tratamiento similar a los hepatocarcinomas, hepatectomía que incluya la totalidad de la lesión con un margen de seguridad de 1 cm, y por tratarse de tumores grandes, con importante compromiso vascular, recomiendan la quimioembolización portal previa para disminuir el grado de insuficiencia hepatocelular postoperatoria. Para la segunda forma tumoral, sugieren, en caso de in-

tención curativa y asociado a la hepatectomía, una resección de la vía biliar extrahepática con vaciamiento ganglionar del pedículo⁽¹⁰⁰⁾. Yamanaka y cols. en un estudio limitado a los CIP nodulares de menos de 5 cm, realizan sistemáticamente la resección de la vía biliar extrahepática cuando existe ictericia y/o dilatación de la vía biliar por detrás de la lesión⁽⁹⁴⁾.

La cirugía es el tratamiento más eficaz para los colangiocarcinomas intrahepáticos periféricos y la tendencia actual es la actitud agresiva.

Ib) Transplante hepático (th)

Los CIP no son una indicación de TH puesto que la tasa de recurrencia es del 50% en el primer año⁽¹²⁷⁾. Bresson-Hadin y cols. transplantaron 3 pacientes portadores de colangiocarcinoma, los tres recidivaron a los 1, 6 y 9 meses y murieron a los 5, 23 y 24 meses respectivamente⁽¹³⁴⁾. El grupo de Starzl transplantó 2 pacientes por colangiocarcinoma, uno de ellos sobrevivió más de un año, presentando una recidiva a los 20 meses⁽¹³⁵⁾. Lamesh y cols. encuentran en la literatura 18 TH por CIP, la sobrevida media fue de 5 meses, con un caso de sobrevida de 42 meses⁽³⁾. El 72% de los casos se trataban de tumores avanzados. La causa de muerte en todos los casos fue la recidiva precoz. Cherqui y cols. señalan que de 4 pacientes transplantados, 2 de ellos están vivos a los 25 y 31 meses, sin signos de recidiva⁽⁹⁵⁾. Concluyen que el TH es una opción posible en casos de crecimiento tumoral lento o en aquellos pacientes que presentan una recidiva limitada luego de una resección. Proponen una muy estricta selección de los pacientes para determinar su indicación de TH.

Goldstein y cols. tentaron desarrollar un protocolo en los pacientes transplantados por colangiocarcinomas (14 casos, 6 de ellos fueron CIP). El mismo incluía una asociación de quimioterapia con 5FU y radioterapia (50Gy) postoperatoria⁽¹³⁶⁾. La tasa global de sobrevida a un año fue del 53%. La sobrevida sin recidiva a uno y dos años fue de 40 y 33% respectivamente.

Puesto que no existe prueba del beneficio del TH en los colangiocarcinomas, su indicación ha sido abandonada⁽¹³⁷⁾ y al menos por ahora, se mantendría vigente dentro de ensayos terapéuticos, en pacientes muy seleccionados, con tumores limitados y sin compromiso ganglionar ni vascular.

II) Crioterapia

Nace dirigida a los tumores hepáticos no resecables, con extensión extravisceral importante o grandes tumores con el fin de disminuir su tamaño para transformarlos en resecables. Haddad y cols. remarcan que la crioterapia aumenta la sobrevida en pacientes que presentan tumores resecables y en aquellos resecados con un margen de exéresis positivo (menor de 1 cm)⁽¹²⁵⁾. Su indicación está representada para los residuos tumorales postresección incompleta, cuyo beneficio es francamente superior que cuando se la aplica a los casos de tumores multifocales⁽¹³⁹⁾. Su indicación se extendió a metástasis intrahepáticas y a localizaciones tumorales bilaterales o “peligrosas” por la presencia de relaciones vasculares difíciles⁽¹⁴⁰⁾. También fue propuesta para pacientes inoperables por mal terreno⁽¹⁴¹⁾. Hay autores que no precisan el tipo tumoral sino que la aplican a toda clase tumoral no resecable⁽¹⁴²⁾.

III) Quimioterapia

Shimada y cols. han estudiado la sensibilidad de los colangiocarcinomas a ciertos agentes anti-mitóticos: hallando un 11% para la Adriamicina, 12.5% para la Mitomicina y 15.4% para el Cisplatino⁽¹⁴³⁾. La resistencia a las drogas investigadas fue del 77%. Al mismo tiempo, los autores encontraron una resistencia del 50.9% en los hepatocarcinomas. Este es uno de los motivos que explican el peor pronóstico de los colangiocarcinomas frente a los carcinomas hepatocelulares. La resistencia hallada era directamente proporcional con la edad de los pacientes y las tasas de CA 19-9. Existen autores que consideran a los colangiocarcinomas refractarios a la quimioterapia⁽⁹³⁾. Si

bien son varios los autores que afirman que la quimioterapia no mejora la sobrevida de los pacientes operados^(92, 103, 144), existen quienes afirman que la quimioterapia adyuvante nunca fue estudiada seriamente⁽¹⁴⁵⁾. Restando definir una protocolización de la quimioterapia en los colangiocarcinomas⁽²⁶⁾, la encuesta del Liver Cancer Study Group of Japan 1987⁽⁸⁾ muestra cierto beneficio en los pacientes no operados.

IV) Radioterapia

Si bien los colangiocarcinomas hiliares y de vía biliar extrahepática han demostrado ser radiosensibles tanto a la radioterapia externa como endoluminal, los CIP no han sido objeto de publicaciones.

V) Tratamientos combinados

Stillwagon y cols. publicaron dos artículos concernientes a pacientes portadores de CIP irresecables. El primero de ellos⁽¹⁴⁶⁾, está basado en 37 pacientes tratados con la asociación de radioterapia hepática de 21Gy + Adriamicina - 5FU + I 131 vehiculizado por medio de anticuerpos anti-CEA. La tasa de remisiones obtenida fue del 33% y la media de sobrevida en los respondedores fue de 15.2 meses. La media de sobrevida en la totalidad de los casos fue de 6.5 meses. El segundo trabajo⁽¹⁴⁷⁾ estudia 24 pacientes, agregando Cisplatino al protocolo utilizado en el primero. La media de sobrevida en la totalidad de casos aumenta a 10.1 meses.

VI) Otros tratamientos

No ha sido demostrado el beneficio de tratamientos que utilizan la alcoholización, quimioembolización y técnicas de desarterialización⁽⁹⁾.

Factores pronósticos – sobrevida

El Liver Cancer Study Group of Japan 1980⁽⁶⁾ en 175 casos, encuentra una sobrevida bruta al año del 19.3%, a los 3 años cae a 3.4% y a los 5 años 1.1%.

Jan y cols. estudian diferentes factores pronósticos de sobrevida en 41 pacientes resecados por CIP. Encuentran como factores que influyen positivamente el pronóstico un margen de seguridad de al menos 1 cm, ausencia de invasión capsular, tipo de crecimiento tumoral, grado de diferenciación histológica, ausencia de invasión vascular y ganglionar, así como la presencia de mucobilia⁽¹⁰³⁾. Este grupo considera como cruciales 3 factores: la exéresis quirúrgica completa con margen de seguridad, el crecimiento principalmente exofítico y la producción de moco. Respecto a la mucobilia, la tabla 5 ilustra su beneficio pronóstico.

El CIP de crecimiento intraductal debe distinguirse de otras formas de crecimiento, ya que luego de una resección quirúrgica completa el pronóstico es favorable⁽¹⁴⁹⁾

En un análisis univariado sobre 34 CIP resecados, el grupo de Starzl⁽⁹²⁾ encontró como factores

Tabla 5. Influencia de la mucobilia en el pronóstico de los colangiocarcinomas intrahepáticos periféricos.

Autor	n	Mucobilia ±	Sobrevida a 1 año (%)	Sobrevida a 2 años (%)	Sobrevida a 3 años (%)	Sobrevida a 4 años (%)	Sobrevida a 5 años (%)	Sobrevida a en meses (%)
Jan ⁽⁹⁰⁾	41	10 +	90		70		50	45
1996		31 -	38.7		25.2		19.3	10
Chen ⁽¹⁴⁸⁾	170	22+	86.5	68.5	59	38.5	31	30.8
1998		148±	22.3	10.8	8.1	5.4	4	5.3

de mal pronóstico: la afectación bilobar, los tumores múltiples, las metástasis ganglionares y las resecciones incompletas. En el análisis multivariado, encuentran que los tumores múltiples y una resección incompleta se asocian a un mal pronóstico. Los tumores mayores de 5 cm se asocian a un riesgo incrementado de recidiva.

Respecto al estadio tumoral según la clasificación de la UICC, el pronóstico es inversamente proporcional al mismo, pero la diferencia no es estadísticamente significativa ^{132, 150}. Han sido publicadas sobrevidas de 12 años luego de una resección curativa⁽¹⁵¹⁾. Muestran 6 pacientes con sobrevida de 5 años, libre de enfermedad. La tabla 6 muestra la sobrevida actuarial en función del tratamiento según el método de Kaplan - Meier.

Respecto a la recidiva, el equipo de Pittsburgh⁽¹⁵²⁾ en una serie de 54 pacientes portadores de CIP operados, con una sobrevida media de más de 6 años, encuentran una recidiva en 21 (59%) de los 34 pacientes que fueron resecados y en 11 (55%) de los 20 pacientes que fueron transplantados. El

66% de la recidivas aparecieron en el primer año y el 91% dentro del segundo año.

Mientras tanto, el grupo de Beaujon⁽¹⁵³⁾ publica su serie de 42 pacientes, con tumores de 10 +/- 5 cm, clasificados con estadios III 63%, IVa 34% y IVb 3%. Todos los pacientes fueron resecados asociando una linfadenectomía, con adyuvancia a base de radio y quimioterapia. La sobrevida fue del 86%, 63% y 22% a 1, 2 y 3 años respectivamente, con una media de 28 meses. La principal causa de muerte fue la recidiva tumoral. Tres pacientes presentan más de 5 años de sobrevida, 2 de ellos no presentan evidencia de recidiva tumoral. Coinciden en que los factores con mayor influencia pronóstica son la presencia de nódulos satélites (p< 0.007), ganglios positivos (p<0.005) y cuando el margen de resección no es adecuado. La adyuvancia no modifica el pronóstico. Es el propio jefe de equipo, Jacques Belghiti, quien afirma que la recidiva de los CIP se da en el 80% de los casos, cualquiera sea el tratamiento instituido y que la misma ocurre en los primeros 3 años.

Tabla 6. * 3 muertes perioperatorias excluidas. R: resecciones; RC: resecciones curativas; RP: resecciones paliativas; SR: sin resección; TH: transplante hepático

Autor	n	n/ tratamiento efectuado	Sobrevida a 1 año %	Sobrevida a 2 años %	Sobrevida a 3 años %	Sobrevida a 4 años %	Sobrevida a 5 años %	Sobrevida en meses %
Kawarada 1990	17	11 R 6 SR	63.6		33.9		33.9	
Yamanaka 1995	26*	23 R	41		14		14	
Cherqui 1995	14	5 RC 9 RP	100 48	100 10				27 9
Jan 1996	41	41 R	53.7	39	36.6	26.8	26.8	12
Nakeeb 1996	18	9 RC 9 RP	67 42	55 27	44	44	44	26
Berdah 1996	31	17 R + 2 TH 12 SR	67 25	40 0			32	
Madariaga 1998	34	24 RC 10 RP	88 20	66 0	58	52	52	

Recientemente se estudió la influencia pronóstica según el tipo de diseminación en piezas quirúrgicas (no autopsias). El rango de sobrevida acumulada se hallaba en relación a: la permeación vascular, las metástasis extrahepáticas, y el compromiso linfático, neural y nodal. No así con la infiltración ductal, tamaño tumoral (límite de corte 5cm) o metástasis intrahepáticas. En el análisis multivariado de estos factores, la permeación vascular aparece como la única variable independiente con significado pronóstico⁽¹⁵⁴⁾.

En la literatura también existen casos anecdóticos, como la publicación de Izumi y cols.⁽¹⁵⁵⁾, quienes refieren un caso operado con vaciamiento ganglionar extenso (hepático, peripaneático, para-aórtico y cervical izquierdo) que 2 años más tarde es reoperado de una recidiva ganglionar mediastinal y al momento de la publicación lleva 8 años de sobrevida.

Conclusiones

Muchas referencias incluyen los CIP dentro de los colangiocarcinomas hiliares o tumores de Klatskin. Creemos que no debería ser así puesto que su clínica, tamaño tumoral al diagnóstico y tratamiento son completamente diferentes. El crecimiento tumoral es otro factor que los diferencia, los tumores hiliares tienen un crecimiento “guiado” por el eje biliar (intramural o endoluminal). Los tumores hiliares, son más pequeños y sintomáticos al momento del diagnóstico. El tratamiento de los tumores de Klatskin no implica sistemáticamente la resección de parénquima hepático.

Lo poco frecuente de la localización intrahepática periférica de los colangiocarcinomas, hace que la mayoría de las publicaciones tengan bajo número de casos y dificulta la realización de trabajos prospectivos que permitan mejorar actitudes diagnósticas y terapéuticas.

Sin dejar de lado las dificultades diagnósticas que pueden plantear los CIP, una vez hecho el diagnóstico, se debe dirigir todo el arsenal en la búsqueda de una probable diseminación tumoral ex-

trahepática. Su presencia es mucho más frecuente que en los carcinomas hepatocelulares (9/1). La muestra obtenida mediante una biopsia percutánea, no siempre es suficiente para confirmar el diagnóstico. Un balance diagnóstico razonable parece comprender un examen clínico completo, una radiografía pulmonar, dosificación de marcadores tumorales (CEA, CA 19-9 y alfa-feto-proteína), valoración de la función hepatocítica, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, ecografía abdominal y una tomografía con contraste. Los demás estudios (RMN, etc) no tienen aún un lugar claramente establecido y su indicación se halla sujeta a la particularidad de cada caso.

Sin una estrategia establecida, la resección quirúrgica sería el tratamiento de elección. Para considerarla curativa, la misma debe respetar un margen de seguridad de al menos 1 cm. En pacientes seleccionados según las características biológicas del tumor y teniendo en cuenta la calidad de vida, la resección quirúrgica completa puede efectuarse con seguridad y se asocia con una sobrevida a largo plazo⁽¹⁵⁶⁾. Es importante aclarar que cuando una resección fue considerada como paliativa, los autores no hacen la precisión si la misma es así considerada por persistencia tumoral macro o microscópica. Si bien las resecciones paliativas parecen aumentar la sobrevida, no está claramente definido el beneficio de la reducción tumoral comparado con aquellos que no son operados. Tampoco queda establecido el beneficio, en términos de sobrevida, de las resecciones extendidas a órganos vecinos teniendo en cuenta el incremento de morbilidad que ello implica. Cuando el tumor se extiende hasta el hilio hepático inclusive, debe plantearse la resección del lóbulo caudado sistemáticamente. La asociación de un vaciamiento ganglionar más la resección de la vía biliar extrahepática debe considerarse en función de la localización tumoral⁽⁹²⁾. Hay autores que la realizan siempre en tumores infiltrantes que continúan el eje biliar en su crecimiento⁽¹⁰⁰⁾. Dada la evolutividad loco-regional y la naturaleza linfógena de los colangiocarcinomas, la mayoría de los

autores coinciden en la necesidad de realizar sistemáticamente un vaciamiento ganglionar junto a la resección. Resta por definir la extensión del mismo.

El manejo de la recidiva no queda claramente definido en la literatura. Podemos distinguir 3 casos. La recidiva limitada, donde la re-resección es unánimemente aceptada. La recidiva limitada pero irresecable, debería ser tratada por otros medios: quimioterapia, crioterapia, etc. Por último, la recidiva masiva manejable exclusivamente por una adyuvancia sistémica sola o combinada.

Bibliografía

- (1) Kim, YI; Yu, ES; Kim, ST. Intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma of the liver with clonorchis sinensis infection. *Cancer* 1989; 63: 1562-6.
- (2) Berdah, SV; Delpero, JR; García, S; Hardwigsen, J; Le Treut, YP. A Western surgical experience of peripheral cholangiocarcinoma. *Br. J. Surg.* 1996; 83:1517-21.
- (3) Lamesch, P; Weimann, A; Hauss, J; Pichlmayr, R. Le traitement chirurgical du cholangiocarcinome intra-hépatique. *Chirurgie* 1997;122:88-91.
- (4) Nakeeb, A; Pitt, HA; Sohn, TA; Coleman, J-A; Abrams, RA; Piantadosi, S. et al Cholangiocarcinoma. A Spectrum of Intrahepatic, Perihilar, and Distal Tumors. *Ann.Surg.* 1996;224:463-75.
- (5) Ros, PR; Buck, JL; Goodman, ZD; Viamonte Ros, AM; Olmsted, WW. Intrahepatic cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1988; 167:689-93.
- (6) Liver cancer study group of Japan. Primary Liver Cancer In Japan. *Cancer* 1980;45:2663-9.
- (7) Liver cancer study group of Japan. Primary Liver Cancer In Japan. *Cancer* 1984;54:1747-55.
- (8) Liver cancer study group of Japan. Primary Liver Cancer In Japan. *Cancer* 1987;60:1400-11.
- (9) Liver cancer study group of Japan. Primary Liver Cancer In Japan. *Ann Surg* 1990;211:277-87.
- (10) Bloustein, PA. Association of carcinoma with congenital cystic conditions of the liver and bile ducts. *Am. J. Gastroenterol.* 1977;67:40-6.
- (11) Fukukura, Y; Taguchi, J; Nakashima, O; Wada, Y; Kojiro, M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: correlation between CT findings and clinicopathological features. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1997;21:52-8.
- (12) Leroy, X; Copin, MC; Boman, F; Gosselin, B. Les cytokératines 7 et 20: aide aux typage des tumeurs. *Ann. Pathol.* 1998;18:103-9.
- (13) Altaee, MY; Johnson, PJ; Farrant, JM; Williams, R. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer* 1991;68:1115-8.
- (14) Fan, ZM; Yamashita, Y; Haraba, M; Baba, Y; Yamamoto, H; Matsukawa, T et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: spin-echo and contrast-enhanced dynamic MR imaging. *AJR* 1993;161: 313-7.
- (15) Sanes, S; MacCallum, JD. Primary carcinoma of the liver: cholangioma in hepatolithiasis. *Am. J. Pathol.* 1942;18:675-83.
- (16) Gugenheim, J. La lithiase intra-hépatique. *Ann. Chir.* 1998;52:172-3.
- (17) Chan, FL; Chan, JKF; Leong, LLY. Modern imaging in the evaluation of hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 358-69.
- (18) Delgado, B. Litiasis Biliar. En Larre Borges, U; Cazabán, LA; del Campo, A. *Patología Quirúrgica*. Montevideo, 1982. t 4. p. 97.
- (19) Koga, A; Ichimiya, H; Yamaguchi, K; Myazaki, K; Nakayama, F. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. *Cancer* 1985;55:2826-9.
- (20) Choi, TK; Wong, J; Ong, GB. The surgical management of primary intrahepatic stones. *Br. J. Surg.* 1982; 69: 86-90.
- (21) Ker, CC; Chen, HJ; Chen, JS; Lee, KT; Sheen, PC. Morphology of intrahepatic duct in surgical treatment of hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:317-21.
- (22) Chen, MF; Jan, YY; Wang, CS; Hwang, TS; Jeng, LB; Chen, SC et al. A reappraisal of cholangiocarcinoma in patient cholangiocarcinoma in patient with hepatolithiasis. *Cancer* 1993;71:2461-5.
- (23) Chen, MF; Jan, YY; Wang, CS; Jeng, LB; Hwang, TL. Clinical experience in 20 hepatic resections for peripheral cholangiocarcinoma. *Cancer* 1989;64:2226-32.
- (24) Chu, KM; Lo, CM; Liu, CL; Fan, ST. Malignancy associated with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 352-7.
- (25) Ohta, T; Nagakawa, T; Ueda, N; Nakamura, T; Akiyama, T; Ueno, K et al. Mucosal dysplasia of the liver and the intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma in hepatolithiasis. *Cancer* 1991; 68:2217-23.
- (26) Pontette, F. Diagnostic du cholangiocarcinome intra-hépatique périphérique, à propos de 13 cas. Thèse Médecine Lyon I 1993.
- (27) Chen, MJ; Jan, YY; Hwang, TL; Jeng, LB; Yeh, TS. Impact of concomitant hepatolithiasis on patients with peripheral cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2000;45:312-6.
- (28) Fan, ST; Lai, EC; Wong, J. Hepatic resection for hepatolithiasis. *Arch. Surg.* 1993;128:1070-4.
- (29) Chapman, RWG; Arborgh, BAM; Rhodes, JM; Summerfield, JA; Dich, R; Sheuer, PJ et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of clinical feature, cholangiography and hepatic histology. *Gut* 1980;21:870-7.

- (30) Chijiwa, K; Ichimiya, H; Kuroki, S; Koga, A; Nakayama, F. Late development of cholangiocarcinoma after treatment of hepatolithiasis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993; 177:279-82.
- (31) Chijiwa, K; Kameoka, N; Komura, M; Yamasaki, T; Noshiro, H; Nakano, K. Hepatic resection for hepatolithiasis and long-term results. *J. Am. Coll. Surg.* 1995;180:43-8.
- (32) Lerut, J; De Ville, De Goyet, J; Gigot, JF. Les kystes de la voie biliaire. *Ann. Chir.* 1998;52:174-6.
- (33) Todani, T; Watanabe, Y; Toki, A; Urushihara, N. Carcinoma related to choledocal cysts with internal drainage operations. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1987;164:61-4.
- (34) Vergnes, P. Kystes du cholédoque. *Chirurgie hépatobiliaire de l'enfant. Sauramps médicale* ed 1994.
- (35) Nagata, E; Sakai, K; Kinoshita, H; Hirohashi, K. Choledocal cyst: complications of anomalous connection between the choledocus and pancreatic duct and carcinoma of the biliary tree. *World J. Surg.* 1986;10:102-10.
- (36) Vullierme, MP; Vilgrain, V; Zins, M; Sibert, A; Denys, A; Belghiti, J, et al. Dilatation kystique de la voie biliaire principale. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1997;21:201-8.
- (37) Chen, HM; Jann, YY; Chen, MF; Wang, CS; Jeng, LB; Hwang, TS, et al. Surgical treatment of choledocal cyst in adults: results and long-term follow up. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1492-9.
- (38) Partensky, C; Frering, V; Henry, L. Malformation kystique des voies biliaires intra et extra-hépatiques de type Todani 4A. Place de la resection hépatique en fonction du caractère anatomique cylindrique ou kystique de la dilatation des voies biliaires intra-hépatiques. *Lyon Chir.* 1996;92:158-61.
- (39) Chijiwa, K; Tanaka, T. Late complications after excisional operation in patients with choledocal cyst. *J. Am. Coll. Surg.* 1994;179:139-44.
- (40) Debenes, B; Pauwels, A; Lévy, VG. Kyste solitaire et polykystose hépatique de l'adulte. Cystadénome hépatique. *Encycl. Méd. Chir. (Paris-France). Hépatologie*, 7039 A¹⁸ 1992,6p.
- (41) Pelletier, G. Diagnostic des lésions kystiques du foie. *Ann. Chir.* 1997;51:267-71.
- (42) Le Borgne, J; Lehur, PA; Guiberteau-Canfrère, V; Bitar, O; Lerat, F; Gibaud, H. Complications des kystes biliaires: à propos de 10 observations. *Chirurgie* 1994-1995;120:181-6.
- (43) Lai, ECS; Wong, J. Symptomatic nonparasitic cysts of the liver. *World J. Surg* 1990;14:452-6.
- (44) Madariaga, JR; Iwatsuki, S; Starzl, TE; Todo, S; Selby, R; Zetti, G. Hepatic resection for cystic lesions of the liver. *Ann. Surg.* 1993;218:610-4.
- (45) Yaziji, N; Martin, L; Hillon, P; Favre, JP; Henninger, JF; Piard, F. Cholangiocarcinome développé sur microhamartomes biliaires chez un malade atteint d'hémochromatose. *Ann. Pathol.* 1997;17:346-9.
- (46) Rocken, C; Pross, M; Brucks, U; Ridwelski, K; Roessner, A. Cholangiocarcinoma occurring in a liver with multiple bile duct hamartomas (von Meyenburg complexes). *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1704-6.
- (47) Imamura, M; Miyuashita, T; Tani, T; Naito, A; Tobe, T; Takahashi, K. Cholangiocellular carcinoma associated with multiple liver cysts. *Am.J.Gastroenterol.* 1984;79:790-5.
- (48) Etienne, JC; Bouillot, JL; Alexandre, JH. Cholangiocarcinome développé sur maladie de Caroli. *J.Chir (Paris)* 1987;124:161-4.
- (49) Joly, I; Choux, R; Baroni, JL; Payan, MJ; Mazel, C; Branger, D et al. Carcinome in situ sur maladie de Caroli. *Gastroentérol Clin Biol.* 1990;14:90-2.
- (50) Roudot-Thoraval, F; Zafrani, ES; Hannoun, S; Fagniez, PL; Métreau, JM; Dhumeaux, D. Résection hépatique pour maladie de Caroli limitée au foie gauche. Découverte fortuite d'un cholangiocarcinome. *Gastroentérol Clin Biol* 1987;7:319-20.
- (51) Miguet, JP; Bresson-Hadni, S. Fibrose hépatique congénitale. *Encycl. Med. Chir (Paris-France), Foie-Pancréas*, 7039 A20 7-1989,3p.
- (52) Yamamoto, T; Sasaki, M; Hoso, M; Sakai, J; Ohta, H; Watanabe, Y. et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising in congenital hepatic fibrosis: report of an autopsy case. *J Hepatol* 1998;28:717-22.
- (53) Guyader, D; Deugnier, Y; Brissot, P. Cholangite sclérosante primitive. *Gastroentérol Clin Biol* 1990;14:850-60.
- (54) Cangemi, JR; Wiesner, RH; Beaver, SJ; Ludwig, J; MacCarty, RL; Dozois, RR. et al. Effect of proctocolectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1989;96:790-4.
- (55) Stockbrugger, RW; Olsson, R; Jaup, B; Jensen, J. Forty-six patients with primary sclerosing cholangitis: radiological bile duct changes in relationship to clinical course and concomitant inflammatory bowel disease. *Hepato-gastroenterology* 1988;35:289-94.
- (56) Wee, A; Ludwig, J; Coffey, RJ; LaRusso, NF; Wiesner, RH. Hepatobiliary carcinoma associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hum Pathol* 1985;16:719-26.
- (57) Benhamou, JP. Transplantation hépatique pour cholangite sclérosante primitive. *Hépatogastro* 1998;1:7-9.
- (58) Farrant, JM; Hayllar, KM; Wilkinson, ML; Karani, J; Portmann, BC; Westaby, D. et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991;100:1710-7.
- (59) Rosen, CB; Nagorney, DM; Wiesner, RH; Coffey, RF; Larusso, NE. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1991;213:21-5.

- (60) Broomé, U; Löfberg, R; Veress, B; Eriksson, LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22:1404-8.
- (61) MacCarty, RL; LaRusso, NF; May, GR. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: cholangiographic appearances. *Radiology* 1985; 156:43-6.
- (62) Campbell, WL; Ferris, JV; Holbert, BL; Thaete, F; Baron, RL. Biliary tract carcinoma complicating primary sclerosing cholangitis: evaluation with CT cholangiography, US and MR imaging. *Radiology* 1998;207:41-50.
- (63) Zhang, Y; Uchida, M; Abe, T; Nishimura, H; Hayabuchi, N; Nakashima, Y. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:60-7.
- (64) Abu-Elmagd, KM; Malinchoc, M; Rolland Dickson, E; Fung, JJ; Murtaugh, PA; Langworthy, AL et al. Efficacy of hepatic transplantation in patients with primary sclerosing cholangitis. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:335-44.
- (65) Broomé, U; Glaumann, H; Hellers, G; Nilsson, B; Sörstadius, J; Hultcrantz, R. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut* 1994;35:84-9.
- (66) Kollmorgen, CF; Nivatvongs, S; Dean, PA; Dozois, RR. Long-term causes of death following ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:525-8.
- (67) Choi, PM; Nugent, FW; Zelig, MP; Munson, JL; Schoetz, DJ. Cholangiocarcinoma and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:667-70.
- (68) Craig, JR; Edmondson, HA; Peters, RL. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. *Armed Forces Institutes of Pathology*: Washington. 1989.
- (69) Masbou, J; Valmary, J; Bili, H; Coutant, G; Algayres, JP; Arborio, M et al. Cholangiocarcinome hépatique et fibrosarcome osseux synchrones 45 ans après infection de Thorotrast. *Gastroentérol Clin Biol* 1995;19:120-22.
- (70) Anthony, PP. Tumeurs hépatiques d'origine médicamenteuse. *Gastroentérol Clin Biol* 1993;17:54-8.
- (71) Ito, Y; Kojiro, M; Nakashima, T; Mori, T. Pathomorphologic characteristics of 102 cases of thorotrast related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and hepatic angiosarcoma. *Cancer* 1988; 62:1153-62.
- (72) Rubel, LR; Ishak, KG. Thorotrast-associated cholangiocarcinoma. *Cancer* 1982; 50:1408-15.
- (73) Aubry, P. Clonorchiose. *Encycl Méd Chir (Paris-France), Maladies Infectieuses*, 8110B10; 11-1988,4p.
- (74) Liu, LK; Harinasuta, KT. Liver and intestinal flukes. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:627-36.
- (75) Nozais, JP. Opisthorchioses et clonorchioses. In Nozais JP, Detry A, Danis M. *Traité de parasitologie médicale*. Paris: Pradol, 1996: p. 679-91.
- (76) Lim, JH. Radiologic findings of clonorchiasis. *Am J Radiol* 1990;155:1001-8.
- (77) Ona, FV; Dytoc, JNT. Clonorchis-associated cholangiocarcinoma: a report of two cases with unusual manifestations. *Gastroenterology* 1991; 101: 831-9.
- (78) Choi, BI; Park, JH; Kim, YI; Yu, ES; Kim, SH; Kim, WH et al. Peripheral cholangiocarcinoma and clonorchiasis: CT findings. *Radiology* 1988;169:149-53.
- (79) Watanapa, P. Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. *Br J Surg* 1996;83:1062-4.
- (80) Kurathong, S; Lerdverasirikul, P; Wongpaitoon, V; Pramoolsinsap, C; Kanjanapitak, A; Varavithya, W, et al. Opisthorchis viverrini infection and cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1985;89:151-6.
- (81) Srivatanakul, P; Parkin, KM; Jiang, YZ; Khlat, M; Kao-lan, T; Sntipong, S et al. The role of infection by opisthorchis viverrini, hepatitis B virus, and aflatoxin exposure in etiology of liver cancer in Thailand. *Cancer* 1991; 68:2411-7.
- (82) Curley, SA. Biliary tract cancer. *Cancer Treat Res* 1997;90:273-307.
- (83) Dinç, H; Arslan, MK; Sayil, Ö; Gümele, HR. Biliary ascariasis associated with cholangiocarcinoma: ultrasonographic and percutaneous transhepatic cholangiographic findings. *Eur Radiol* 1998; 8: 788-90.
- (84) Yamamoto, M; Takasaki, K; Nakano, M; Saito, A. Minute nodular intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 1998;82:2145-9.
- (85) Larrey, D; Michel, H. Pathologie biliaire due aux médicaments. *Gastroentérol Clin Biol* 1993;17:59-65.
- (86) El-Zayadi, A; Ghoneim, M; Kabil, SM; El Tawil, A; Sherif, A; Selim, O. Bile duct carcinoma in Egypt: possible etiological factors. *Hepatogastroenterology* 1991; 38:337-40.
- (87) Deugnier, YM; Guyader, D; Crantock, L; Lopez, JM; Turlin, B; Yaouanq, J et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228-34.
- (88) Cunningham, JJ. Cholangiocarcinoma occurring after childhood radiotherapy for Wilm's tumor. *Hepatogastroenterology* 1990;37:395-7.
- (89) Yeh, TS; Jan, YY; Jeng, LB; Hwang, TL; Chao, TC; Chien, RN et al. Pyogenic liver abscesses in patients with malignant disease. *Arch Surg* 1998; 133:242-5.
- (90) Jan, YY; Yeh, TS; Chen, MF. Cholangiocarcinoma presenting as pyogenic liver abscess: is its outcome influenced

- ced by concomittant hepatoolithiasis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:253-5.
- (91) Gautier, A-L; Vilgrain, V; Fléjou, J-F; Valverde, A; Belghiti, J; Zins, M, et al. Imagerie du cholangiocarcinome périphérique. *Gastroentérol Clin Biol* 1996;20:139-40.
- (92) Madariaga, JR; Iwatsuki, S; Todo, S; Lee, RG; Irish, W; Starzl, T. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinoma: a study of 62 cases. *Ann Surg* 1998;227:70-9.
- (93) Kaczinsky, J; Hansson, G; Wallerstedt, S. Incidence, etiological aspects and clinicopathologic features cholangiocellular carcinoma. *Acta Oncol* 1998;37:77-83.
- (94) Yamanaka, N; Okamoto, E; Ando, T; Oriyema, T; Fujimoto, J; Furukawa, K, et al. Clinicopathologic spectrum of resected extraductal mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer* 1995;76:2449-56.
- (95) Cherqui, D; Tantawi, B; Alon, R; Piedbois, P; Rahmouni, A; Dhuumeaux, D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma, results of aggressive management. *Arch Surg* 1995;130:1073-8.
- (96) Nakeeb, A; Lipsett, PA; Lillemoe, KD; Fox-Talbot, MK; Coleman, J-A; Cameron, JL, et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996;171:147-53.
- (97) Kashiwara, T; Ohki, A; Kobayashi, T; Sato, T; Nishizawa, H; Ogawa, K, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with increased serum CYFRA 21-1 level. *J Gastroenterol* 1998;33:447-53.
- (98) Goydos, JS; Brumfield, AM; Frezza, E; Booth, A; Lotze, MT; Carty, SE. Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1998;227:398-404.
- (99) Nakajima, T; Kondo, Y; Miyazaki, M; Okui, K. A histopathologic study of 102 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 1988;19:1228-34.
- (100) Yamamoto, J; Kosuge, T; Takayama, T; Shimada, K; Makuuchi, M; Yoshida, J, et al. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: four patients surviving more than five years. *Surgery* 1992;111:617-22.
- (101) Edmonson, HA; Peters, RL. Tumors of the liver: pathologic features. *Sem Roentgenol* 1983;18:75-83.
- (102) Weinbren, K; Mutum, SS. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *J Pathol* 1983;139:217-38.
- (103) Jan, YY; Jeng, LB; Hwang, TL. Factors influencing survival after hepatectomy for peripheral cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1996;43:614-9.
- (104) Gibson, JB. Types histologiques des tumeurs du foie, des voies biliaires et du pancréas. Classifications histologiques internationale des tumeurs. N° 20, OMS ed 1978.
- (105) Rullier, A; Le Bail, B; Fawaz, R; Blanc, JF; Saric, J; Bioulac-Sage, P. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:870-6.
- (106) Balaton, AJ; Nehama-Sibony, M; Gotheil, P. Distinction between hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma based on immunohistochemical staining for carcinoembryonic antigen and for cytokeratin 19 on paraffin sections. *J Pathol* 1988;156:305-10.
- (107) Shimonishi, T; Miyazaki, K; Nakanuma, Y. Cytokeratin profile relates to histological subtypes and intrahepatic location of intrahepatic cholangiocarcinoma and primary sites of metastatic adenocarcinoma of liver. *Histopathology* 2000;37:55-63.
- (108) Bonetti, F; Chilosi, M; Pisa, R; Novelli, P; Zamboni, G; Menestrina, F. Epithelial membrane antigen expression in cholangiocarcinoma. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1983;401:307-13.
- (109) Colli, A; Cocciolo, M; Mumoli, N; Cesarini, L; Prisco, A; Gaffuri, I, et al. Peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma: ultrasound findings and differential diagnosis from hepatocellular carcinoma. *Eur J Ultrasound* 1998;7:93-9.
- (110) Wattanasirichaigoon, S; Tasanakhajorn, U; Jesadapatarakul, S. The incidence of K-ras codon mutations in cholangiocarcinoma detected by polymerase chain reaction technique. *J Med Assoc Thai* 1998;81:316-23.
- (111) Tangkijvanich, P; Kasemsupatana, K; Janchai, A; Kullavanijaya, P; Theamboonlers, A; Poovorawan, Y. Prevalence and clinical relevance of serum anti-p53 antibodies in patients with cholangiocarcinoma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2000;18:173-6.
- (112) Wibulpolprasert, B; Dhiensiri, T. Peripheral cholangiocarcinoma: sonographic evaluation. *J Clin Ultrasound* 1992;20:303-14.
- (113) Le Guen, O; Renard, R; Frouge, C; Rocher, L; Bazille, A; Miquel, A, et al. Imagerie du cholangiocarcinome. *Feuill. Radiol* 1997;37, (1):14-24.
- (114) Soyer, P; Bluemke, DA; Reichle, R; Calhoun, PS; Bliss, DF; Scherrer, A, et al. Imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: peripheral cholangiocarcinoma. *AJR* 1995;165:1427-31.
- (115) Loyer, EM; Chin, H; Dubrow, RA; David, CL; Eftekhari, F; Charnsangavej, C. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: enhancement patterns with quadruple phase helical CT a comparative study. *Radiology* 1999;212:866-75.
- (116) Honda, H; Onitsuka, H; Yasumori, K; Hayashi, T; Ochiai, K; Gibo, M, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: two-phased dynamic incremental CT and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:397-402.

- (117) Lacomis, JM; Baron, RL; Oliver, JH; Nalesnik, MA; Federle, MP. Cholangiocarcinoma: Delayed CT contrast enhancement patterns. *Radiology* 1997;203:98-104.
- (118) Keogan, MT; Seabourn, JT; Paulson, EK; McDermott, VG; Delong, DM; Nelson, RC. Contrast-enhanced CT of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: delay time for optimal imaging. *AJR* 1997;169:1493-9.
- (119) Kim, TK; Choi, BI; Han, JK; Jang, HJ; Cho, SG; Han, MC. Peripheral cholangiocarcinoma of the liver: two-phase spiral CT findings. *Radiology* 1997;204:539-43.
- (120) Yamashita, Y; Takahashi, M; Kanazawa, S; Charnsangavej, C; Wallace, S. Parenchymal changes of the liver in cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Gastrointest Radiol* 1992;17:161-6.
- (121) Choi, BI; Kim, TK; Han, JK. MRI of clonorchiasis and cholangiocarcinoma. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:359-66.
- (122) Hamrick-Turner, J; Abbitt, PL; Ros, PR. Intrahepatic cholangiocarcinoma: MR appearance. *AJR* 1992;158:77-9.
- (123) Worawattanakul, S; Semelka, RC; Noone, TC; Calvo, BF; Kelekis, NL; Woosley, JT. Cholangiocarcinoma: spectrum of appearances on MR images using current techniques. *Magn Reson Imaging* 1998;16:993-1003.
- (124) Tani, K; Kubota, Y; Yamaguchi, T; Kitagawa, S; Katoh, T; Seki, T, et al. MR imaging of peripheral cholangiocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:975-8.
- (125) Kuszyk, BS; Soyer, P; Bluemke, DA; Fishman, EK. Intrahepatic cholangiocarcinoma: the role of imaging in detection and staging. *Crit Rev Diagn Imaging* 1997;38:59-88.
- (126) Vitellas, KM; Keogan, MT; Freed, KS; Enns, RA; Spritzer, CE; Baillie, JM, et al. Radiologic manifestations of sclerosing cholangitis with emphasis on MR cholangiopancreatography. *Radiographics* 2000;20:959-75.
- (127) Kawarada, Y; Mizumoto, R. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma of the liver. *Hepatogastroenterology* 1990;37:176-81.
- (128) Goodman, ZD; Ishak, KG; Langloss, JM; Sesterhenn, IA; Rabin, L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1985;55:124-35.
- (129) Nakamura, S; Suzuki, S; Sakagushi, T; Serizawa, A; Konno, H; Babba, A, et al. Surgical treatment of patients with mixed hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Cancer* 1996;78:1671-6.
- (130) Filippi De La Palavesa, MM. Tomodensitométrie hépatique II. Foie pathologie: pathologie tumorale. *Hépatogastro* 1997;4:35-44.
- (131) Ogura, Y; Kawarada, Y. Surgical strategies for carcinoma of hepatic duct confluence. *Br J Surg* 1998;85:20-4.
- (132) Pichlmayr, R; Lamesch, P; Weiman, A; Tusch, G; Ringe, B. Surgical treatment of cholangiocellular carcinoma. *World J Surg* 1995;19:83-8.
- (133) Tsuji, T; Hiraoka, T; Kanemitsu, K; Takamori, H; Tanabe, D; Tashiro, S. Lymphatic spreading pattern of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgery* 2001;129:401-7.
- (134) Bresson-Hadni, S; Guenzider, P; Miguet, JP; Becker, MC; Christopher, JL; Paintaud, G, et al. Complications de la transplantation hépatique à l'exclusion du rejet. *Gastroentérol clin Biol* 1990;14:474-82.
- (135) Yokoyama, I; Todo, S; Iwatsuki, S; Starzl, TE. Liver transplantation in treatment of primary liver cancer. *Hepatogastroenterology* 1990;37:188-93.
- (136) Goldstein, RM; Stone, M; Tillery, W; Senzer, N; Levy, M; Husberg, BS, et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma? *Am J Surg* 1993;166:768-72.
- (137) Neuhaus, P; Jonas, S; Bechstein, WO. Hepatoma of the liver resection or transplantation? *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:171-8.
- (138) Haddad, FF; Chapman, WC; Wright, JK; Blair, TK; Pinson, CW. Clinical experience with cryosurgery for advanced hepatobiliary tumors. *J Surg Res* 1998;75:103-8.
- (139) Adam, R; Akpınar, E; Johann, M; Kunstlinger, F; Majno, P; Bismuth, H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997;225:39-50.
- (140) Onik, GM; Atkinson, D; Zemel, R; Weaver, ML. Cryosurgery of the liver cancer. *Sem Surg Oncol* 1993;9:309-17.
- (141) Ravikumar, TS. The role of cryotherapy in the management of patients with liver tumors. *Adv Surg* 1997;30:281-91.
- (142) Rivoire, M; Voiglio, EJ; Kaemmerlen, P; Molina, G; Michot, JPh; Finzy, J, et al. La cryochirurgie des tumeurs du foie. *Ann Chir* 1997;51:54-9.
- (143) Shimada, M; Takenaka, K; Kawashara, N. Chemosensitivity in primary cancers: evaluation of correlation between chemosensitivity and clinicopathological factors. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1159-64.
- (144) Washburn, WK; Lewis, WD; Jenkins, RL. Aggressive surgical resection for cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1995;130:270-6.
- (145) Ducreux, M; Lusinchi, A. La radiothérapie et la chimiothérapie dans le traitement des cancers primitifs des voies biliaires. *Hépatogastro* 1997;6:449-52.
- (146) Stillwagon, GB; Order, SE; Klein, JL; Lechner, PK; Leibel, SA; Siegelman, SS, et al. Multi-modality treatment of primary nonresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with I¹³¹ anti-CEA a radiation therapy oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:687-95.
- (147) Stillwagon, GB; Order, SE; Haulk, T; Herpst, J; Ettinger, DS; Fishman, EK. Variable low dose rate irradiation (I¹³¹ anti-CEA) and integrated low dose chemotherapy in the

- treatment of nonresectable primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1601-5.
- ⁽¹⁴⁸⁾ Chen, MF; Jan, YY; Chen, TS. Clinical studies of mucin-producing cholangiocellular carcinoma. *Ann Surg* 1998;227:63-9.
- ⁽¹⁴⁹⁾ Suh, KS; Roh, HR; Koh, YT; Lee, KU; Park, YH; Kim, SW. Clinicopathologic features of the intraductal growth type of peripheral cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2000;31:12-7.
- ⁽¹⁵⁰⁾ Harrison, LE; Fong, Y; Klimstra, DS; Zee, SY; Blumgart, LH. Surgical treatment of 32 patients with peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 1998;38:1068-70.
- ⁽¹⁵¹⁾ Horie, Y; Akamizu, H; Nishimura, Y. Intrahepatic cholangiocarcinoma with a long-term survival of 12 years after surgical resection: Report of a case and review of literature. *Hepatogastroenterology* 1995;42:506-9.
- ⁽¹⁵²⁾ Casavilla, FA; Marsh, JW; Iwatsuki, S; Todo, S; Lee, RG; Madariaga, JR, et al. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1997;185:429-36.
- ⁽¹⁵³⁾ Valverde, A; Bonhomme, N; Farges, O; Sauvanet, A; Fléjou, JF; Belghiti, J. Resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a Western experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:122-7.
- ⁽¹⁵⁴⁾ Namieno, T; Koito, K; Takahashi, M; Une, Y; Yamashita, K; Shimamura, T. Survival-associated histologic spreading modes of operable intrahepatic, peripheral-type cholangiocarcinomas. *World J Surg* 2001;25:572-7.
- ⁽¹⁵⁵⁾ Izumi, R; Shimizu, K; Kiriya, M; Yagi, M; Matsui, O; Nonomura, A, et al. Long-term survival of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with distant metastasis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:505-7.
- ⁽¹⁵⁶⁾ Isaji, S; Kwarada, Y; Taoka, H; Tabata, M; Suzuki, H; Yokoi, H. Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for intrahepatic cholangiocarcinoma in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:108-16.