

# CARCINOMA DE VÍAS BILIARES. TUMOR DE KLATSKIN

## MARIANO GIMENEZ

Profesor Adjunto Cirugía Gastroenterológica,  
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica  
Argentina, Buenos Aires  
Director del Centro de Entrenamiento e Investigación  
en Cirugía Miniinvasiva, Hospital Santojani,  
Buenos Aires

## ANDREA ANDREACCHIO

Coordinadora del Centro de Entrenamiento e  
Investigación en Cirugía Miniinvasiva,  
Hospital Santojani, Buenos Aires

El cáncer canalicular se conoce desde hace más de un siglo. En 1889, Musser publicó 18 casos de cáncer primario de la vía biliar extrahepática.

Las estenosis malignas que involucran los conductos biliares pueden ser:

- 1-Primarias ó propias de los conductos y canalículos biliares
- 2-Secundarias o por extensión desde otros órganos como el hígado, la vesícula, el páncreas, el duodeno ó ganglios linfáticos adyacentes.

En este capítulo nos referiremos a las neoplasias primarias del árbol biliar.

## UBICACIÓN

Los cánceres primarios de la vía biliar extrahepática se clasifican según su topografía en tres áreas anatómicas: del tercio superior, medio e inferior (Cuadro Nro. 1)

TERCIO SUPERIOR	→	DESDE LA CONFLUENCIA HASTA EL HEPÁTICO COMÚN
TERCIO MEDIO	→	DESDE EL CÍSTICO HASTA EL BORDE SUPERIOR DEL DUODENO
TERCIO INFERIOR	→	DESDE EL BORDE SUPERIOR DEL DUODENO HASTA LA PAPILA DE VATER

Cuadro Nro. 1. Tumores malignos de la vía biliar. Ubicación.

La división según la localización se debe a que los tumores que se encuentran en cada una de estas zonas presentan diferente patología, diagnóstico y tratamiento.

## PATOLOGÍA

En el revestimiento epitelial de las vías biliares se han descrito diversos tipos celulares junto con glándulas mucosas subepiteliales. Durante muchos años, la naturaleza de los tumores biliares fue difícil de definir ya que gran parte del material para estudio derivaba de pequeños fragmentos de biopsia o de material de necropsia que, a causa de la ictericia y la sepsis concomitante se hallaba severamente afectado por la autólisis. El desarrollo de técnicas quirúrgicas que permiten grandes resecciones que abarcan parénquima hepático con los conductos biliares afectados, posibilitó el estudio de las características anatomopatológicas de estos tumores<sup>10-19-23</sup>.

## ASPECTOS MICROSCÓPICOS: COLANGIOMATOSIS

En general, los tumores son adenocarcinomas bien diferenciados secretores de mucina.

Están formados por acinos y trabéculas que contienen mucina ácida intracelular e intraluminal. Las células son más grandes que las células ductales normales. Entre los acinos y las trabéculas hay, comúnmente, una llamativa fibrosis. El tamaño de los acinos es variable con preponderancia de estructuras más pequeñas que involucran luces esféricas o elongadas lo que los diferencia de los adenocarcinomas metastáticos.

Es posible encontrar células tumorales únicas o pequeños grupos celulares dentro del estroma y, en algunas ocasiones, se observan lagos de mucina libre.

Los aspectos citológicos llamativos son la incidencia sumamente alta de nucléolos prominentes en grandes tractos de células y una notable heterogeneidad de células de revestimiento dentro de acinos únicos.

La tinción inmunohistoquímica es positiva en aproximadamente un 50% de los casos para el antígeno carcinoembrionario y en alrededor de un 80% para la queratina epidérmica, pero negativa para alfa fetoproteína, presentan por otra parte una reactividad variable para la alfa-1-antitripsina y el fibrinógeno<sup>7-14</sup>.

**ASPECTOS MACROSCÓPICOS:**

El aspecto macroscópico varía según la localización tumoral (Cuadro Nro. 2).

TERCIO SUPERIOR →	TUMORES ESCLEROSANTES ANULARES
TERCIO MEDIO →	TUMORES ESCLEROSANTES NODULARES
TERCIO INFERIOR →	TUMORES OBSTRUCTIVOS PAPILARES

Cuadro Nro. 2. Aspectos macroscópicos de los tumores de la vía biliar

La diseminación de un colangiocarcinoma varía según la localización. Es así como los tumores ampulares, por lo general, no muestran evidencias de invasión venosa mientras que los cánceres más proximales muestran invasión vascular y nerviosa en el 20 y 80% de los casos respectivamente.

La diseminación subepitelial se observa en el 10% de los casos<sup>7-23</sup>.

En el 7% de los pacientes pueden hallarse tumores múltiples.

**INCIDENCIA**

En las grandes series de necropsias la frecuencia de tumores biliares varía del 0,01 al 0,2% y constituye el 2% de todos los cánceres hallados. Si bien es todavía una forma rara de cáncer hay evidencias de que la incidencia de la enfermedad se halla en aumento. No obstante el advenimiento de nuevos métodos diagnósticos aplicables en caso de ictericia obstructiva ha llevado al descubrimiento de muchas de estas lesiones mal diagnosticadas en el pasado.

Estas neoplasias son más frecuentes entre los 50 y 70 años. Aún así se lo ha informado en pacientes jóvenes asociados, en general, a otras patologías.

Los hombres presentan mayor incidencia en el desarrollo de este tipo de tumores<sup>4</sup>.

**HISTORIA NATURAL**

La mayoría de los pacientes con cáncer de la vía biliar fallecen entre los 6 y 12 meses siguientes al diagnóstico de la enfermedad. En general la muerte se relaciona con la diseminación local y los efectos de la obstrucción biliar y la colangitis recurrente que llevan a la insuficiencia hepática y renal. El pronóstico se considera peor en las neoplasias pro-

ximales, cercanas al carrefour biliar, ya que los síntomas son de presentación más tardía y, por ello, cuando se efectúa el diagnóstico, el tumor, muchas veces, es irresecable.

Sin embargo, el constante avance de los métodos diagnósticos y el perfeccionamiento de técnicas quirúrgicas electivas y paliativas, han llevado a una mejor sobrevida de algunos de estos pacientes<sup>24</sup>.

**ETIOLOGÍA**

Como en la mayoría de las enfermedades neoplásicas la etiología del colangiocarcinoma es desconocida y no hay un vínculo convincente con la presencia de cálculos biliares. Sin embargo, desde hace más de una década, en un estudio proveniente de la Lahey Clinic, el 50% de los pacientes estudiados con cáncer biliar tenía antecedentes de colicistectomía y un 25% había sido sometido a otra cirugía biliar.

Por otra parte desde 1970 a la fecha se ha sugerido que la infección y el estasis biliar pueden ser importantes en la génesis del cáncer biliar<sup>5</sup>.

Es así como, en un análisis reciente efectuado por nuestro grupo de trabajo sobre 80 pacientes con obstrucción biliar maligna se observó que los pacientes con tumor de Klatskin presentan aislados bacterianos positivos en el 41% de los casos, siendo esto estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) en relación al 17% de cultivos positivos de pacientes con obstrucción tumoral de otra etiología.

Sumado a esto, en un análisis de los autores, aún no publicado, 72 pacientes portadores de tumor de Klatskin, observamos que el 67% de los mismos presentaban patología litiasica vesicular asociada.

Es así como los autores, al igual que otros autores que si bien clásicamente la litiasis vesicular no tendría relación con el colangiocarcinoma, la infección crónica, podría representar un factor de riesgo en el desarrollo del tumor de Klatskin<sup>17</sup>.

Así mismo, Caygill en dos series publicadas sobre desarrollo tumoral e infección, observa aumento de colangiocarcinoma en pacientes expuestos a infecciones crónicas a gram negativos<sup>5</sup>.

Por otra parte, la existencia de test por PCR para helicobacter pylori, hace posible en la actualidad dosar la presencia de éste organismo en la vía biliar

Es así como, en dos estudios recientes, el 71% de los pacientes con colangiocarcinoma y el 75% de los enfermos con hepatocarcinoma presentaban helicobacter pylori en vía biliar.

Según Maisonneuve y Bulajic, la frecuencia de helicobacter pylori en bilis de pacientes con colangiocarcinoma es 10 veces mayor que en enfermos sin patología biliar<sup>17</sup>.

En nuestro medio, futuros trabajos, podrán evaluar la real trascendencia de las infecciones crónicas con gram negativos y la presencia de helicobacter pylori en bilis en relación al desarrollo de los tumores propios de la vía biliar.

Por otra parte, en algunos casos puede observarse asociación de colangiocarcinoma con colitis ulcerosa, con enfermedad poliquistica hepática y con quistes coledocianos de larga data.

En el continente asiático las infestaciones parasitarias por *Clonorchis sinensis* o *Opisthorchis viverrini* pueden estar relacionadas con el desarrollo de estos tumores<sup>4</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

Los cánceres biliares habitualmente cursan con obstrucción biliar. Aún así esta puede no ser completa y no producir el síntoma más frecuente, la ictericia, sobre todo en estadios tempranos. Por otra parte, en tumores proximales, una obstrucción segmentaria puede ocluir uno o varios segmentos aislados del árbol biliar intrahepático sin dar síntomas específicos. La comprensión de estas formas de presentación resulta de suma importancia ya que los estadios tempranos de esta enfermedad pueden no reconocerse.

## ASPECTOS GENERALES DEL PACIENTE ICTÉRICO

Los avances en la comprensión de los procesos patológicos y de las técnicas diagnósticas han puesto a disposición del médico una gran variedad de procedimientos de investigación prequirúrgica.

La elección del método apropiado para cada caso depende, en gran medida, de la disponibilidad de los distintos centros de trabajo. Sin embargo, es necesario, desarrollar un enfoque sistemático, en particular para los síndromes clínicos comunes, para optimizar el uso de las distintas técnicas y lograr un equilibrio entre el objetivo de un diagnóstico correcto y el abuso de estudios que, a menudo, son invasivos y costosos.

La evaluación preoperatoria es importante ya que permite planificar una estrategia terapéutica que tome en cuenta factores tales como la condición general del paciente, la presencia de una enfermedad benigna o maligna, la extensión de la misma, decidir si es posible o no de tratamiento quirúrgico, o si debe recurrirse a técnicas endoscópicas o percutáneas.

Durante la última década la progresiva habilidad para visualizar el árbol biliar y facilitar la evaluación diagnóstica de éstos pacientes ha llevado al desarrollo de algoritmos de manejo clínico, asimismo, el advenimiento de nuevas técnicas para acceder al tracto biliar han impulsado una reevaluación de los principios terapéuticos existentes para pacientes con obstrucción biliar.

La ictericia constituye la traducción clínica de la acumulación de pigmento biliar en el organismo que le confiere a la piel y a las mucosas una coloración amarillenta.

Se detecta cuando la bilirrubina plasmática es superior a

2mg/100ml y puede deberse a un aumento de la fracción conjugada, de la no conjugada o de ambas.

En la práctica quirúrgica, la causa más frecuente de ascenso de la bilirrubina es la obstrucción biliar. La ictericia "quirúrgica" puede diferenciarse de otros factores etiológicos por medios relativamente simples en aproximadamente el 80% de los casos, los restantes exigen un conocimiento complejo del metabolismo y excreción de los pigmentos biliares.

Clásicamente la presentación más frecuente está dada por el paciente icterico por colestasis tumoral o litiasica, aunque en la actualidad, se describen formas más sutiles de obstrucción.

Es esencial un estudio ordenado para instituir la terapia apropiada en forma oportuna. La variedad de exámenes diagnósticos y opciones terapéuticas que existen actualmente hace imperioso que el manejo del paciente con ictericia obstructiva sea conducido en forma racional.

La mayoría de los métodos diagnósticos actuales se basan en imágenes, sin embargo, hay otros que aún son de gran importancia en la evaluación inicial de estos pacientes

- INTERROGATORIO
- EXAMEN FÍSICO
- LABORATORIO

Muchas veces estos pueden sugerir un diagnóstico o dirigir la secuencia imagenológica. Se tratará sucintamente estos tres puntos ya que se considera que son de la práctica médica diaria y por ende de uso habitual.

### 1. INTERROGATORIO

Es importante que sea exhaustivo. Debe abarcar desde antecedentes personales y familiares, hasta formas de comienzo y evolución de los síntomas.

La historia clínica detallada en un paciente con ictericia es útil para diferenciar causas congénitas o hereditarias, infecciosas, neoplásicas, hematológicas o aquellas que se relacionan con la exposición o consumo de fármacos o alcohol.

Para realizar un diagnóstico diferencial adecuado es importante considerar factores tales como edad, sexo, dieta, antecedentes socio-económicos, síntomas generales como el prurito, el dolor, anorexia, astenia y pérdida de peso.

### 2. EXAMEN FÍSICO

Los pacientes con ictericia requieren un examen físico completo con énfasis en algunas áreas específicas. El primer sitio a investigar es la esclerótica, ya que es el primer sitio donde se manifiesta la hiperbilirrubinemia, como resultado de la afinidad de la elastina por la bilirrubina.

La esclerótica icterica se observa con nivel de bilirrubina de aproximadamente 2,5 mg/dl. La coloración amarillenta de piel o mucosas aparece con niveles mayores a 6 mg/dl.

En la enfermedad hepatobiliar es posible encontrar algunos de los siguientes hallazgos físicos: hepatoesplenomega-

lia, telangiectasias, ginecomastias, xantomas, ascitis, eritemas palmares, vesícula biliar amplia, distendida y palpable (Courvoisier) etc.

**3. LABORATORIO**

Un paso clave en la evaluación del paciente icterico es definir la naturaleza de la hiperbilirrubinemia.

El nivel de bilirrubina total puede elevarse en forma secundaria por sobreproducción o una disminución de la depuración hepática., alteración en la absorción y/o conjugación con glucurónico, disminución de la excreción hepática y obstrucción biliar extra hepática.

La medición sérica de la bilirrubina total no diferencia posibilidades etiológicas, es necesario realizar el dosaje de las distintas fracciones.

En el Cuadro Nro. 3 se enumeran las causas más frecuentes de hiperbilirrubinemia.

HIPERBILIRRUBINEMIA	CAUSAS
INDIRECTA	Hemolisis Eritropoyesis ineficaz Fármacos Ayuno prolongado Sepsis Trastornos genéticos
CONJUGADA	Enfermedad hepatocelular Obstrucción biliar extrahepática

Cuadro Nro. 3. Causas más frecuentes de hiperbilirrubinemia.

La distinción entre el ascenso de la bilirrubina conjugada por alteración parenquimatosa hepática y la obstrucción biliar no es posible solamente con el laboratorio, así como tampoco es posible diferenciar la etiología de la obstrucción biliar.

En el contexto de una obstrucción biliar extrahepática, la obstrucción neoplásica tiende a generar valores de bilirrubina total más elevado que la patología benigna como la coledocolitiasis.

Desde un punto de vista práctico, es razonable clasificar las condiciones que producen ictericia en las categorías amplias de

- 1) **Trastornos aislados del metabolismo de la bilirrubina** (hemolisis, Síndromes de Gilbert, Dubin-Johnson, Rotor, etc.)
- 2) **Enfermedades hepáticas** (hepatitis viral, hepatotoxinas, cirrosis, etc.)
- 3) **Obstrucción de las vías biliares** (litiasis, neoplasias, compresión extrínseca, etc.)

Es importante recordar que

1. *Todo paciente con dilatación ecográfica de la vía biliar, con o sin ictericia presenta aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la gamma glutamil transpeptidasa y aumento de la 5' nucleotidasa.*
2. *La dilatación de la vía biliar puede objetivarse en los estudios por imágenes luego del 5to día de obstrucción*
3. *Los pacientes colecistectomizados pueden tener dilatación de los conductos biliares sin que esto, como único dato aislado, tenga valor patológico.*
4. *Puede observarse obstrucción de la vía biliar extrahepática sin dilatación ecográfica hasta en un 15% de los pacientes.*

**ESTUDIOS POR IMÁGENES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA OBSTRUCCIÓN BILIAR EXTRAHEPÁTICA**

**ECOGRAFIA ABDOMINAL**

El primer estudio que se realiza para determinar la presencia y el grado de dilatación biliar intrahepática y extrahepática es la ecografía. Estudios recientes determinan que el nivel de la obstrucción puede definirse en más del 90% de los pacientes con patología obstructiva. En presencia de obstrucción distal, la dilatación de los conductos extrahepáticos ocurre antes que cualquier cambio en los conductos intrahepáticos. (Fig. 1)

La ecografía puede proveer información útil relacionada con la naturaleza y la etiología de la obstrucción biliar. Los



Fig. 1. Ecografía y ecodoppler con obstrucción de vena porta por trombo tumoral en tumor de Klatskin

signos ecográficos de colelitiasis y coledocolitiasis han sido bien descritos. Las lesiones tumorales pueden ser visualizadas, aunque la confiabilidad en lesiones pequeñas es cuestionable.

### ECOENDOSCOPIA

La utilización de la ecografía transendoscópica ha permitido mejorar el estudio de la patología en el colédoco distal y evaluar en caso de tumores su invasión, siendo éste un buen procedimiento para evaluar su resecabilidad.

En esta era de reducción de costos, debemos evaluar por completo el papel de esta técnica en el manejo global del paciente con ictericia obstructiva<sup>1</sup>.

### TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada del abdomen con sustancia de contraste endovenosa es útil para evaluar la posible obstrucción del tracto biliar. La tomografía computarizada helicoidal permite detectar lesiones de 5mm, no depende del operador como la ecografía y es especialmente eficaz en pacientes en que la obesidad o el gas intestinal dificulta la misma.

Por otra parte, permite objetivar, en patología neoplásica, el grado de invasión de estructuras vasculares para evaluar su resecabilidad (Fig. 2)



Fig. 2. Tomografía computada de tumor de Klatskin. Se visualiza dilatación de vía biliar intrahepática bilateral y obstrucción a nivel del hilio hepático.

### COLANGIORESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

La introducción por Wallner en 1991 de la colangiopancreatografía magnética (CM), ha permitido generar imágenes de la vía biliar de alta resolución, sin la introducción de contraste oral o endovenoso, utilizando la capacidad de la bilis de resonar en la fase tardía del T2. Por ello, consideramos oportuno comentar algunos puntos sobre los resultados y alcances de este nuevo método en la visualización de la vía biliar.



Fig. 3. Angioresonancia magnética: Se observa Obstrucción tumoral de porta derecha

Las imágenes del árbol biliar en la relajación del T2, se obtienen gracias a la señal de alta intensidad de los líquidos estáticos o con bajo flujo como el biliar. Simultáneamente, los tejidos adyacentes presentan baja intensidad en esta fase tardía.

Un número importante de adelantos tecnológicos ha permitido la posibilidad de obtener imágenes tridimensionales y con captura rápida, con estudios de 15 minutos promedio de duración.

		Sensibilidad	Especificidad
Guibaud	1995	91,1%	100%
Reinhold	1996	90,4%	100%
Chan	1996	95,2%	85,6%
Fulcher	1998	98,2%	-----
Nuestra experiencia (Hospital Frances)	1998	81,8%	95,4%

Cuadro No. 4. Colangioresonancia. Resultados.

Coincidimos con Soto y col. en que los mejores resultados obtenidos con la CM se encuentran en las vías biliares dilatadas. En la misma línea Guibaud publica un 91% de efectividad en el diagnóstico mediante CM de patología biliar en vía biliar dilatada, reduciéndose al 40% en vía biliar fina.

Dentro de las limitaciones de la CM, se encuentra el que la bilis no tiene la exclusividad de resonar con estas características. Cualquier fluido corporal estático o de bajo flujo, en la etapa de relajación de T2, como por ejemplo contenido intestinal, ascitis o quistes; presentara igual intensidad, pudiendo quitar resolución al estudio. Una potencial solución a este problema es utilizar agentes de contraste negativos como el óxido de hierro o el perclorato de manganeso, para eliminar las señales del tracto intestinal adyacente. Una segunda limitación es que la presencia de sangre, proteínas, aire o detritus podrán simular estenosis o confundir con diagnóstico de litiasis.

Otra limitación de la CM comparada con los métodos invasivos es la imposibilidad de realizar en el mismo acto el



tratamiento de la patología en estudio. Soto, Ferrucci y col. en 31 de 46 pacientes (67%) requirió algún tipo de intervención endoscópica luego del diagnóstico de obstrucción biliar por CM. De esta manera la CM no reemplaza a la colangiografía retrograda endoscópica y a la colangiografía transparietohepática cuando esté indicado simultáneamente un tratamiento, pero si puede disminuir las indicaciones de métodos invasivos para el diagnóstico.

La CM podría tener indicación como primer paso antes de una intervención endoscópica o percutánea, con el fin de objetivar la altura y extensión de una lesión y aconsejar la vía de acceso. También podría ser una interesante indicación en los casos con alteraciones de las enzimas hepáticas y síntomas del abdomen superior. La demostración de una vía biliar normal descartaría la necesidad de otro tipo de estudios invasivos<sup>18</sup>.

#### COLANGIOGRAFÍA RETROGRADA ENDOSCÓPICA

El manejo de los pacientes con ictericia obstructiva fue revolucionado por la introducción de este método hace más de 25 años<sup>20</sup>. Desde aquella temprana comunicación, la instrumentación y la tecnología de este procedimiento han sido mejoradas y su uso se ha vuelto estándar. La colangiografía retrograda endoscópica (CRE) es un procedimiento endoscópico y radiológico combinado que permite la inspección del duodeno y de la región periampular así como la intubación directa y la visualización radiológica de los conductos biliar y pancreático. Esta indicada para propósitos diagnósticos y para la definición de la anatomía pancreática y biliar.

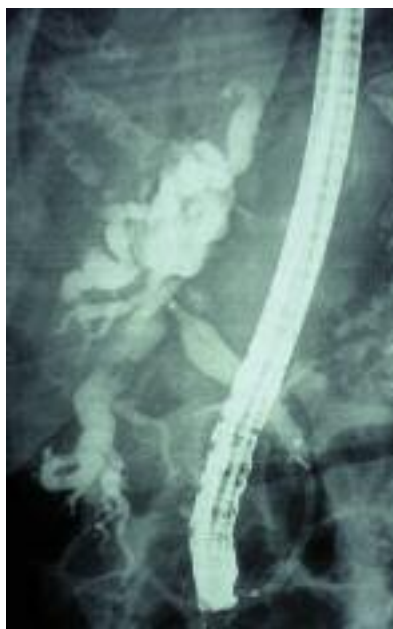


Fig. 4. Opacificación biliar en tumor de Klatskin por colangiografía retrograda endoscópica. Se opacifica proximal a la estenosis tumoral, sin poder drenarse por esa vía.

Por otra parte, la CRE puede ser una modalidad terapéutica, ya que proporciona acceso a los conductos biliar y pancreático. Los procedimientos que pueden realizarse incluyen la papilotomía, la extracción de cálculos, la dilatación de una estenosis y la ubicación de un stent. En pacientes con

anatomía gastroduodenal conservada el porcentaje de éxito en la canulación del conducto se aproxima al 98%.

Las complicaciones de la CRE incluyen pancreatitis, colangitis y hemorragia. La mortalidad ronda el 0,2%

#### COLANGIOGRAFÍA PERCUTÁNEA TRANSHEPÁTICA

La primera colangiografía percutánea transhepática fue realizada en 1921 por Burckhardt y Muller. En 1937 Huard y Do-Xuan-Hop rellenan el árbol biliar mediante la introducción de sustancia de contraste a ciegas, por vía transparietohepática percutánea (CPT).

En la Argentina, Goñi Moreno desarrolló gran experiencia con este procedimiento, presentando sus trabajos a la Academia Argentina de Cirugía. Con la incorporación del intensificador de imágenes y televisión en 1962, Glenn logra punzar canalículos finos para opacificar el resto de las vías biliares.

A pesar de la ayuda diagnóstica que presta y debido a las agujas utilizadas -gruesas y rígidas- la frecuencia de complicaciones importantes (hemo y coleperitoneo) hace que su uso se abandone y quede reservado solo para casos muy especiales de inminente resolución quirúrgica.

Recién en 1968, Otho y Tsuchiya, en la Universidad de Chiba, Japón, inventan una aguja metálica de gran flexibilidad y pequeño calibre, que se emplea actualmente. La gran difusión que adquiere el empleo de la aguja de Chiba se debe a los trabajos y publicaciones de Okuda y col. en 1974.

Es así como en la actualidad, la CPT con aguja de Chiba es un método invasivo, rápido, sencillo, seguro y con un porcentaje mínimo de complicaciones. Permite visualizar todo el árbol biliar en el 98% de los pacientes que presentan dilatación de los conductos biliares y en el 80% de aquellos que no tienen dilatación de sus vías biliares.

Debido al empleo de la colangiografía retrógrada endoscópica (CRE), las indicaciones de la CPT han disminuido en los últimos años, quedando reservadas para el estudio y colocación de drenajes o prótesis en patologías que involucren la vía biliar proximal.

Las contraindicaciones de la colangiografía percutánea transhepática (CPT), son pocas. Los trastornos hemorrágicos graves pueden corregirse generalmente mediante la administración de plaquetas, plasma fresco congelado o factores de la coagulación. La ascitis puede dificultar la realización de la CPT, a pesar de no haberse demostrado que incrementa los riesgos y los antecedentes de reacción alérgica con material yodado, pueden ser paliados con la administración de corticosteroides.

Un porcentaje de pacientes con obstrucción biliar, especialmente si es secundaria a un cálculo, tiene su bilis contaminada (30% de la vía biliar con estenosis tumoral y 85% con litiasis). Durante la CPT no es infrecuente la creación de una fístula hematoiliar transitoria. Por este motivo se recomienda el empleo de antibióticos durante 12 horas antes del estudio, empleando aquellos que protejan contra los microorganismos que se encuentran comúnmente en la bi-

lis. Gram negativos en el 66% de los casos (*Escherichia coli* y *enterobacter aerogenes*) y Gram positivos (Especialmente *Streptococo Faecalis*) en el 21%. El resto se compone de flora mixta y anaerobios. La asociación de ampicilina y sulbactam o la administración de ciprofloxacina, son las utilizadas por los autores en este momento.

Si los conductos están obstruidos, dicha cobertura debe continuarse hasta el tratamiento definitivo. Los antibióticos no esterilizan la bilis, pero las concentraciones sanguíneas suficientes de los mismos disminuyen, para algunos autores, la frecuencia de sepsis.

La ansiedad y el dolor son aliviados con la administración de diazepam y analgésicos. La atropina disminuye la incidencia de náuseas y vómitos durante el procedimiento.

Se emplea para la CPT una aguja N 22 G (0,7mm de diámetro externo) de 15cm de largo. La selección del sitio de punción apropiado es importante debido a que este también puede ser el sitio de colocación de un catéter de drenaje. Se elige un espacio intercostal derecho en la línea axilar media o anterior, en relación caudal con el seno costo diafragmático.

Después de efectuar antisepsia y anestesia local de la piel y tejido celular subcutáneo hasta el peritoneo, la aguja fina es colocada en el interior del hígado bajo control fluoroscópico, de modo que el extremo de la aguja se dirija hacia el cuerpo vertebral de la D 12, la dirección de la aguja debe ser paralela a la mesa fluoroscópica. Es importante que la aguja no avance en el hilio hepático, porque la punción extrahepática de un conducto puede llevar a un coleperitoneo.

A medida que la aguja es retirada, se inyecta lentamente el material de contraste hasta localizar el sistema ductal.

Las distintas imágenes que pueden obtenerse al inyectar el medio de contraste en el hígado, son:

- 1 - Dibujo del árbol biliar: Cuando se canaliza un canalículo, el contraste no desaparece y se extiende hasta el hilio
- 2 - Repleción vascular: La sustancia escapa rápidamente por los vasos alejándose del hilio
- 3 - Relleno linfático: Se visualizan trayectos arrosariados finos que se dirigen a la zona del tronco celiaco. Tardan en evacuarse.
- 4 - Infiltración perihepática: Dibuja los límites o el ligamento, se debe a la extravasación del material de contraste y clínicamente se exterioriza por dolor.
- 5 - Relleno de cavidades intrahepáticas: En caso de estar presentes quistes, abscesos o relleno vesicular.
- 6 - Manchas: Al instilar sustancia de contraste en parénquima hepático.

La cantidad de material inyectado debe ser el necesario para cada caso en particular. Debe permitir ver la totalidad de las vías biliares o hasta un evidente "stop". Aquellas vías muy dilatadas necesitan mayor cantidad de material de contraste. En caso contrario, por falta de cantidad suficiente, en algunas ocasiones simula una obstrucción alta al rellenarse

sólo las vías biliares intrahepáticas (imagen pseudotumoral).

También es conveniente guiar al paciente en los distintos decúbitos e inclusive finalizar el estudio colocándolo de pie, para que la sustancia baje desde las vías biliares intrahepáticas, opacifique el colédoco y logre certificar si existe o no pasaje hacia el duodeno.

En casos seleccionados y con vía biliar intrahepática dilatada, la ultrasonografía puede ser empleada para guiar la aguja delgada y si es necesario, también los dilatadores y un catéter biliar, sin utilizar material de contraste. La CPT guiada por ecografía en vías biliares intrahepáticas dilatadas, tiene un éxito cercano al 95% de los casos.

Una vez opacificada, puede observarse una vía biliar de calibre normal, sin imágenes de obstrucción parcial o total y con buen pasaje de la sustancia de contraste al duodeno, o por el contrario pueden identificarse distintas patologías.

La obstrucción maligna completa se caracteriza por una finalización abrupta del conducto. El extremo opacificado del árbol biliar es frecuentemente de contorno irregular y puede presentar un aspecto de punta de lápiz o ser excéntrico y ulcerado. En los casos de obstrucción incompleta, la constricción maligna puede ser excéntrica con respecto a la dilatación proximal, presentar varios centímetros de longitud y puede acompañarse de una desviación hacia la izquierda del conducto común. Por el contrario, las estenosis benignas se caracterizan por la presencia de un estrechamiento progresivo, concéntrico con respecto a la dilatación proximal y de escasa longitud. La altura de una obstrucción frecuentemente ayuda a determinar su etiología.

Harbin y col. en un estudio donde recopiló la experiencia de varias instituciones, observó una tasa de complicaciones del 3,28% en 3596 casos. La mortalidad atribuida al método fue del 0,14%.

Por último creemos importante remarcar que la utilización de la CPT o CRE, no dependerá de la existencia de vía biliar fina o dilatada sino del sitio de la obstrucción.

## TUMORES DE LA VÍA BILIAR PROXIMAL

### TUMOR DE KLATSKIN

Los tumores malignos de las vías biliares intrahepáticas y perihiliar fueron descritos de manera más reciente; Altemeier comunicó tres casos en 1957 y Klatskin publicó 13 casos de cánceres de la bifurcación del conducto hepático en 1965.

Dividida la vía biliar en tres tercios, el 55% de los tumores biliares involucran al tercio superior, el 15% al medio, el 20% al inferior y un 10% es difuso.

Aquí, se tratarán los tumores del tercio proximal, que involucran la región del hilio hepático, llamados tumores de Altemeier-Klatskin.

La sobrevida media del tumor de Klatskin no tratado es de 3 meses luego de la presentación clínica. Las causas de

muerte son la falla hepática y colangitis; secundarias a la progresión local de la enfermedad con obstrucción biliar.

Las lesiones que comprometen la confluencia biliar están asociadas con peor pronóstico que los tumores distales. Esto se debe a que en el momento del diagnóstico generalmente se encuentran localmente avanzados, pocos centros cuentan con experiencia en su tratamiento, y el mismo es complejo y se encuentra asociado a una elevada morbimortalidad<sup>2</sup>.

El 95% de estos tumores son adenocarcinomas.

La presencia de hepatolitiasis y la dilatación congénita de la vía biliar podrían vincularse con la aparición del cáncer de la vía biliar.

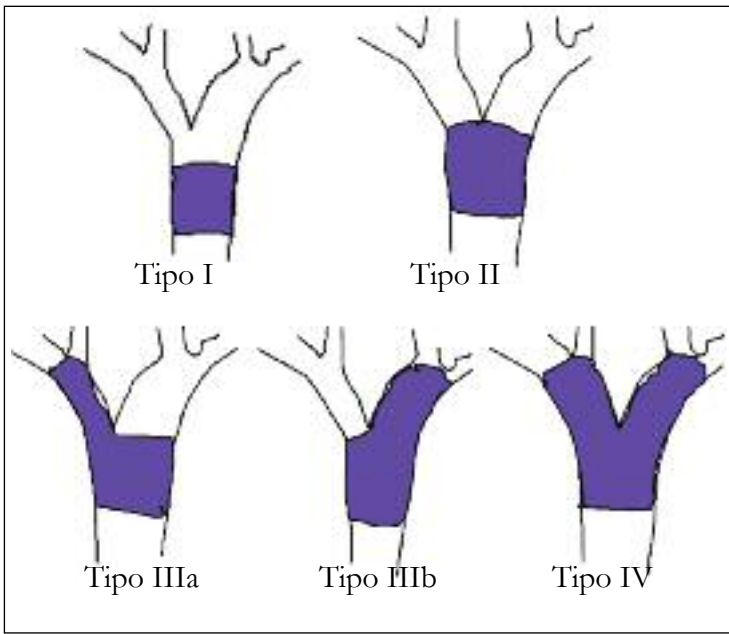


Fig. 5. Tumores del tercio superior de la vía biliar. Clasificación de Bismuth

La clasificación de Bismuth - Corlette (Fig. 5) se basa en la extensión tumoral dentro de la vía biliar del tumor, pero no es suficiente para la estadificación de los mismos, ya que no considera la invasión vascular (3). Por ello, en la actualidad se utiliza la clasificación de la UICC, considerando el

	TUMOR	GANGLIOS	METASTASIS
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2	N0	M0
ESTADIO III	T1-2	N1	M0
ESTADIO IVa	T3	N0-1	M0
ESTADIO IVb	T1-2-3	N0-1	M1

T1: Tumor limitado a la mucosa o capa muscular

T2: Tumor que invade el tejido periductal

T3: Tumor que invade estructura adyacente

N0: Sin compromiso ganglionar

N1: Metástasis en ganglios regionales

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

Cuadro Nro. 5. Estadificación TNM para el cáncer de la vía biliar

TNM del tumor (Cuadro Nro. 5)

La evaluación preoperatoria de estos tumores se realiza mediante ecografía, tomografía, visualización de la vía bi-

liar, ecodopler o angioresonancia magnética.

La ecografía es en general el primer estudio solicitado para evaluar pacientes ictericos. La ecografía de alta definición realizada por operadores experimentados permite visualizar no solo la vía biliar dilatada, sino también la extensión del tumor; la invasión vascular y por consiguiente la resecabilidad.

El 65% de los tumores de Klatskin se observan ecográficamente como masas isoecogénicas con el parénquima hepático lo que dificulta su visualización. La invasión biliar puede corroborarse en el 95% , y la portal en un 50% de los pacientes en los que se observa la masa tumoral.

La visualización y estadificación ecográfica debe realizarse antes de la instrumentación de la vía biliar, pues la neumobilia y la colocación de drenajes disminuyen la utilidad del método<sup>8</sup>.

La tomografía computarizada complementa a la ecografía, teniendo más sensibilidad para detectar la masa hilar, una eventual atrofia lobar y la relación entre el tumor y el lóbulo caudado. De cualquier manera, la sensibilidad de la tomografía para detectar la masa tumoral no supera el 40% de los casos.

El próximo paso en el diagnóstico preoperatorio es la visión anatómica de la vía biliar proximal, la cual puede lograrse por medio de una punción transparietohepática o una colangioresonancia. Esta última tiene la ventaja de ser una técnica no invasiva.

En lo que respecta a la resecabilidad de los mismos, la angiografía por resonancia magnética y el ecodopler son los estudios de elección en la actualidad.

Los esfuerzos para establecer un diagnóstico tisular pueden incluir la biopsia con aguja fina percutánea, la biopsia por cepillado y el examen citológico de la bilis. Lamentablemente, por la intensa fibrosis de estos tumores, muchas veces es imposible conseguir la confirmación patológica<sup>6</sup>.

## TRATAMIENTO

El manejo de los tumores proximales de la vía biliar tiene por objetivo:

- De ser posible la exéresis del tumor
- Tratar la ictericia
- Promover una razonable calidad de vida

El único tratamiento curativo para estos tumores es la resección quirúrgica, ya sea mediante una resección local o en conjunto con una resección hepática, siempre con la exéresis del segmento I. Algunos trabajos, como el de Nimura en 1990, comentan la invasión frecuente del lóbulo caudado por el tumor de Klatskin, por lo que aconsejan la extirpación del mismo durante la resección del tumor.

El 80% de las cirugías oncológicas del tumor de Klatskin en la actualidad se acompañan de amplias resecciones hepáticas, sumando en algunos casos resecciones y reemplazos vasculares<sup>11</sup>.



En cirugía resectiva del hígado el volumen del parénquima hepático remanente deberá ser superior al 25% en un hígado sano y al 40% en uno colestático, de allí la importancia del drenaje prequirúrgico en el paciente icterico. De igual manera, en casos seleccionados, para lograr una buena funcionalidad postresección y aumentar el volumen de tejido hepático residual, se indica la embolización portal. Makuuchi ya en 1990, sugiere la embolización preoperatoria de la rama portal del lóbulo a reseñar para permitir la hipertrofia del lóbulo remanente y así disminuir los riesgos de las resecciones mayores en este tipo de pacientes.

La resección debe ser R0, o sea libre de tumor residual macro o microscópico. Cuando esto se logra la supervivencia promedio es de 83 meses, bajando a 12 meses si queda tumor microscópico y a sólo 3 meses con tumor residual macroscópico.

En un trabajo reciente de la Universidad de Pittsburg, el análisis de los resultados demostró que, en lo que respecta a sobrevida:

- No hubo diferencia significativa entre trasplante hepático o resección
- Hubo diferencia ( $p < 0.008$ ) entre T1y2 y T3
- Hubo diferencia ( $p < 0.025$ ) entre N0 y N1(0% de sobrevida a 5 años)
- Hubo diferencia ( $p < 0.007$ ) entre Estadio 1y2 y 3y4
- Hubo diferencia ( $p < 0.023$ ) entre márgenes positivos (0% de sobrevida a 5 años) y márgenes negativos

De igual manera, en la experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York, no se observó supervivencia a 5 años en los pacientes con resecciones con



Fig. 6. Intento de resección de tumor de Klatskin. Al estar invadido por el tumor, la vía biliar, la vena porta y el tronco de la arteria hepática, se determina la irreseabilidad

márgenes positivos<sup>11-13</sup>.

Tradicionalmente se considera al tumor de Klatskin invasor local, pero en la actualidad se observan metástasis a distancia entre el 10 y el 30% de los casos.

El sitio de recidiva más frecuente es el hilio hepático, seguido por el hígado, pulmón, huesos y piel.

La radioterapia se evaluó en pacientes con cáncer de la vía biliar mediante una variedad de métodos, incluidas, la terapia externa, la radioterapia intraoperatoria, la radioinmunoterapia y la irradiación con partículas cargadas.

De acuerdo con Yeo, hasta el momento no hay estudios prospectivos randomizados determinantes acerca del uso racional de radioterapia en pacientes con carcinoma de la vía biliar. Una de las experiencias retrospectivas mas grandes proviene del Johns Hopkins Hospital, donde el uso de la radioterapia postresección del carcinoma hiliar no mejoró la supervivencia<sup>24-25</sup>.

En los casos donde la resección R0 no sea posible, se describen diversos procedimientos para paliar la ictericia con una razonable calidad de vida y una supervivencia promedio de 12 meses.

La obstrucción biliar prolongada puede provocar disfunción hepatocelular, desnutrición progresiva, coagulopatía, prurito, disfunción renal y colangitis, lo que apoya la necesidad de, en caso de no poder reseñarse, la instrumentación de alguna medida paliativa.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS PALIATIVAS

### PALIACIÓN QUIRÚRGICA

En pacientes con aceptable riesgo quirúrgico y enfermedad potencialmente reseñable, esta indicada la exploración quirúrgica. Lamentablemente, mas de la mitad de estos pacientes no serán pasibles de una resección con criterio curativo.

La mortalidad operatoria en la paliación quirúrgica tiene un rango entre 4 al 27% según las series.

Las conductas ante la irreseñabilidad del tumor durante la laparotomía exploradora pueden ser las siguientes<sup>13</sup>.

- Hepaticoyeyunoanastomosis en Y de Roux con drenajes transtumorales
- Bypass del segmento III a los conductos hepáticos izquierdos
- Cierre de la laparotomía y posterior tratamiento percutáneo (siendo en la actualidad la conducta aceptada)

### PALIACIÓN NO QUIRÚRGICA

En los casos donde la evaluación preoperatoria revela que el paciente tiene un riesgo elevado para la cirugía o que el tumor es irreseñable, es apropiado el manejo paliativo no quirúrgico<sup>21</sup>.

En estos pacientes, con expectativa de vida limitada, son preferibles las técnicas invasivas mínimas para restablecer la permeabilidad del conducto.

Las prótesis endoscópicas están asociadas en los tumores de la confluencia biliar con un alto porcentaje de fracasos y un significativo nivel de colangitis. El porcentaje de éxito en la colocación de los mismos se encuentra entre el 42 al 75%

en manos expertas, pero el drenaje bilateral no supera al 30% de los casos. Por lo que el diagnóstico y tratamiento endoscópico es de limitado valor en esta patología<sup>16</sup>.



Fig. 7. Drenaje percutáneo bilateral con catéter articulado.

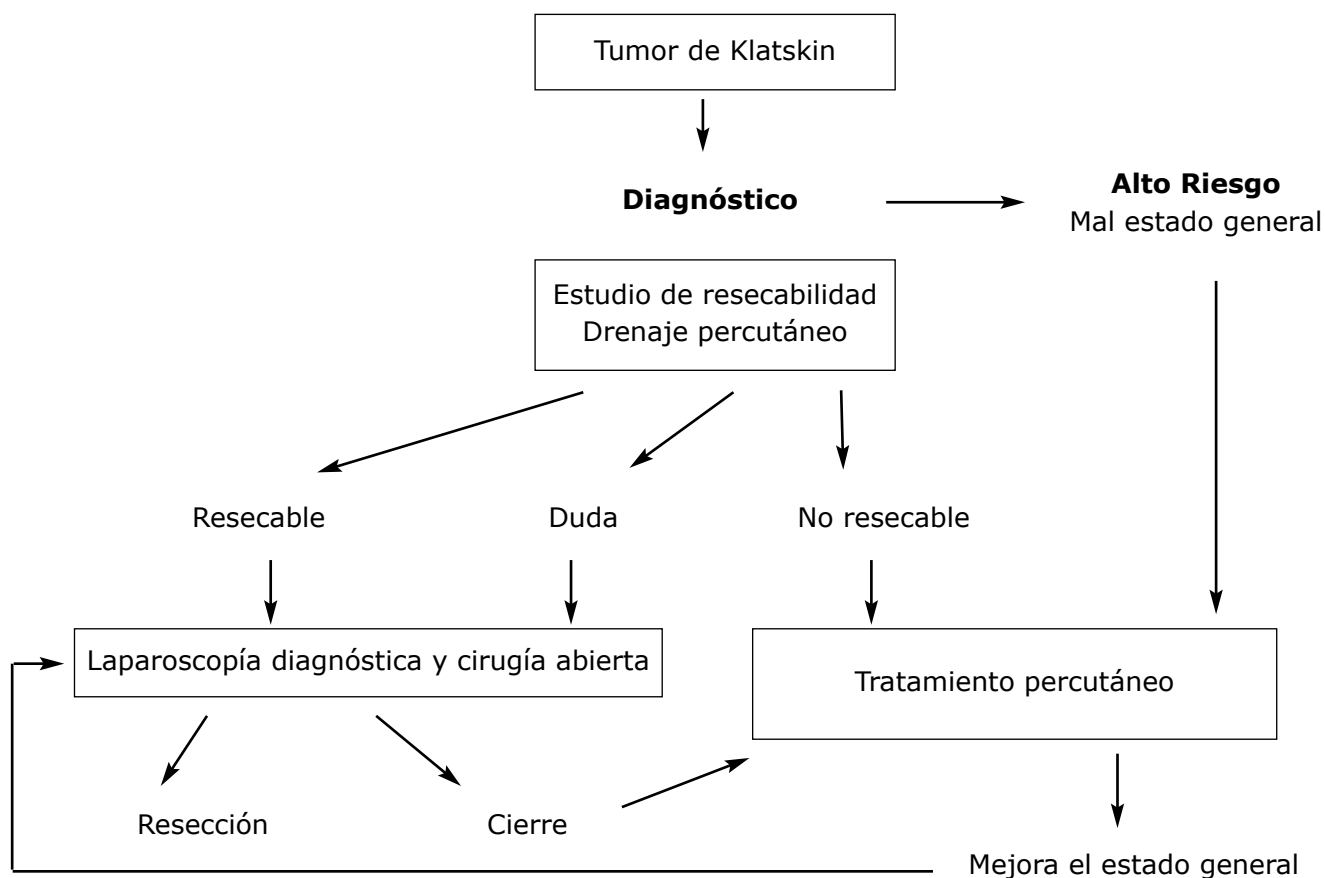


Fig. 8. Drenaje percutáneo bilateral interno externo, con cateteres derecho e izquierdo que llegan a duodeno.

significativo aumento de la sobrevida<sup>15</sup>.

Las técnicas percutáneas por lo tanto son de elección<sup>22</sup>.

Clásicamente, se ha dicho que el drenaje unilateral es efectivo para tratar la ictericia en un 80% de los pacientes. Sin embargo, en nuestra experiencia y en la opinión de múltiples autores, la descompresión bilateral se acompaña de un



Cuadro Nro. 6. Tumor de Klatskin. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento.



Fig. 9. Triple stent metálico por tumor de Klatskin en una trifurcación del hilio biliar

## TRATAMIENTO. TUMORES MALIGNOS DEL COLÉDOCO MEDIO E INFERIOR

Estos tumores son menos frecuentes que los de la confluencia biliar, representan el 35% de las neoplasias biliares.

El 80% de los casos, si son diagnosticados correctamente, pueden ser resecaos localmente, estableciendo la continuidad bilioentérica por medio de una anastomosis en Y de Roux o efectuando una duodenopancreatectomía.

La presentación clínica de estos tumores es similar a la ya descrita. En general presentan ictericia indolora y progresiva aunque, en algunos casos puede ser intermitente o presentarse solo como un episodio aislado.

Las lesiones de la región peripapilar pueden confundirse con obstrucciones por cáncer del páncreas. Es así como el diagnóstico preoperatorio e incluso intra operatorio puede tornarse muy difícil. Los métodos de diagnóstico por imágenes como la ecografía, la tomografía y la resonancia pueden mostrar la presencia de un tumor en la región periampular, indicando el nivel de obstrucción pero no la naturaleza de la misma ya que los tumores coledocianos, medios y distales, no muestran una masa de tamaño suficiente como para ser visualizada. La ecoendoscopia podría obtener información sobre la naturaleza de algunas estenosis biliares y del grado de penetración parietal de los tumores con una sensibilidad y especificidad cercana al 90% en algunos centros. Aún así, actualmente, no queda claro cual es el papel real de este método. Futuros trabajos determinarán la relación costo beneficio de su utilización<sup>1</sup>.

Es así como, la Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica puede ser muy valiosa ya que, en algunos casos, se pudo mostrar la invasión del colédoco distal que no involucra al conducto pancreático. Sin embargo, incluso en el estudio anátomo patológico, la diferenciación de tumores papilares y periampulares puede ser muy dificultosa. Cambios papilares observados en la ampolla de Vater e inter-

pretados como cánceres ampulares bien diferenciados pueden alojar un tumor coledociano subyacente<sup>20</sup>.

### TRATAMIENTO

Los tumores de colédoco distal no deberían, a la luz de los conocimientos actuales, considerarse junto con los tumores pancreáticos en lo que se refiere al tratamiento quirúrgico o a las cifras de supervivencia. Esto se debe a que los tumores de esta porción de la vía biliar, por su característica presentación papilar de crecimiento endoluminal, dan síntomas tempranos, aún siendo de pequeño tamaño.

La resección quirúrgica sigue siendo la única terapéutica que posee una posibilidad potencial de curación.

La mayoría de las series analizadas coincide en que el mejor tratamiento curativo de estos tumores es la duodenopancreatectomía. Si está puede efectuarse, los resultados a 5 años y las cifras de supervivencia son mejores con respecto a los tumores pancreáticos. Es así como se considera que la supervivencia a 5 años alcanza cifras cercanas al 25 ó 30%<sup>24</sup>.

En tumores del colédoco medio exclusivamente podría intentarse resecciones locales con anastomosis hepáticoyeyunales con asa en Y de roux.

### OPCIONES TERAPÉUTICAS PALIATIVAS

#### Paliación quirúrgica

La paliación quirúrgica de los pacientes con ictericia obstructiva por tumores periampulares se efectúa mediante derivaciones biliodigestivas.

Existen varias opciones y el cirujano debe elegir la más adecuada para cada situación en particular.

Si el cístico permanece permeable se halla descrita la colecistoyeyunostomía con o sin anastomosis gastroentéricas. Si bien es la técnica más expeditiva, debido al rápido crecimiento de estos tumores y a los malos resultados funcionales se prefiere no efectuar dicha anastomosis.

El procedimiento más utilizado es, entonces, la colecistectomía y la hepático yeyuno anastomosis con asa en Y de Roux con o sin gastroentero anastomosis.

En el mismo acto operatorio puede efectuarse el bloqueo farmacológico de los nervios esplancnicos con alcohol. Puede ser efectiva en el 80% de los casos logrando alivio del dolor durante 3 o 4 meses.

#### Paliación no quirúrgica

En pacientes con expectativa de vida limitada se prefieren las técnicas invasivas mínimas para restablecer la permeabilidad del conducto.

En las obstrucciones biliares bajas el método paliativo más utilizado es el endoscópico.

Desde 1968, con la introducción por Mc Cune, la colangiopancreatografía retrógrada permitió diagnosticar la patología de un órgano escondido como el páncreas y aportar un vasto arsenal de procedimientos terapéuticos en patología bilio pancreática<sup>20</sup>. En cuanto al la patología neoplási-

ca biliar los procedimientos endoscópicos permiten efectuar citología, cepillado, biopsias y tratamiento protésico.

La morbimortalidad de estos procedimientos varía entre el 3,9% en procedimiento diagnósticos y 8,3% cuando se asocia algún gesto terapéutico.

La mortalidad global es menor al 1%.

Cuando los procedimientos endoscópicos no pueden efectuarse, la paliación miniinvasiva debe ser percutánea, tal como se describe en los tumores proximales<sup>9</sup>.

## FUTURO

El diagnóstico del cáncer biliar y pancreático en estadios curables continua siendo un desafío oncológico para el cirujano. En la actualidad 98 de cada 100 pacientes con estos tumores muere de su enfermedad antes del año. Si bien es obvio que la respuesta sería encontrar la causa de esta enfermedad debiera esperarse, al menos, una respuesta en el campo diagnóstico y terapéutico. Es así como el uso de biomarcadores en orina o sangre sigue siendo una posibilidad futura aunque debieran ser más definidos y más sensibles.

Por otra parte el desarrollo de los métodos por imágenes con anticuerpos monoclonales específicos podrían resolver el problema de los tumores menores de 1 cm.

Las terapias inmunológicas, las mejores técnicas de rese-

## BIBLIOGRAFÍA

1. AMOUYAL P, AMOUYAL G, LEVY P: Diagnosis of choledocholithiasis by EUS. *Gastroenterology* 1994 ;1062
2. ARVANITAKIS M, VAN LAETHEM JL, POUZERE S, LE MOINE O, DEVIERE J: Predictive factors for survival in patients with inoperable Klatskin tumors. *Hepatogastroenterology*. 2006 Jan-Feb;53(67):21-7.
3. BRODY LA, BROWN KT, GETRAJDMAN GI, KANNEGIE-TER LS, BROWN AE, FONG Y, BLUMGART LH: Clinical factors associated with positive bile cultures during primary percutaneous biliary drainage. *J Vasc Interv Radiol*. 1998; 9: 572-8.
4. BURKE E, JARNAGIN W, BLUMGART L y colab.: Hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg*. 1998. 228: 385-394.
5. CAYGILL CP: Bacterial infection and human cancer association or causation? *Commun Dis Rep*. 1992; 3: 7-9
6. COSTAMAGNA G, TRINGALI A, PETRUZZIELLO L, SPADA C: Hilar tumours. *Can J Gastroenterol*. 2004 Jul;18(7):451-4.
7. GOODMAN ZD, ISHAK KG,LANELOSS JM,SESTERHENN IA, RABIN L: Combined hepatocellular cholangiocarcinoma. Ahistologic and immunochemical study .*Cancer* 1985, 55 :124-135
8. HANN L, GREATREX K, BLUMGART L y colab.: Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: Sonographic findings. *AJR* 1997. 168: 985-989.
9. HOCHWALD S, BURKE E, BLUMGART L y colab.: Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch. Surg*. 1999. 134: 261-266.
10. HOLZINGER F, Z'GRANGGER K, BUCHLER MW y colab.: Mechanisms of biliary carcinogenesis: a pathogenetic multi-stage cascade towards cholangiocarcinoma. *Ann Oncol*. 1999; 10: 122-26.
11. IWATSUKI S, TODO S, STARZL T y colab.: Treatment of hilar cholangiocarcinoma with hepatic resection or transplantation. *JAm. Coll. Surg*. 1998. 187: 358-364.
12. KIM JE, LEE JK, LEE KT y colab.: The clinical significance or common bile -duct dilatation in patients without biliary symptoms or causative lesions on ultrasinigraphy *Endoscopy* 2001 Jun ;33(6)495-500.
13. KLEMPNAUER J, RIDDER G, PICHLMAYR R y colab.: What constitutes long term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma?. *Cancer* 1997. 79: 26-34.
14. LAZCANO-PONCE EC, MIGUEL JF, MUÑOZ N y colab.: Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *Cancer J Clin*. 2001; 51: 349-64.
15. LYGIDAKIS NJ, SINGH G, BARDAXOGLU E, DEDEMA-DI G, SGOURAKIS G, NESTORIOIS J, MALLIOTAKIS A, PEDONOMOU M, SAFIOLEAS M, SOLOMOU EK, GRIGORAKOS L, VRACHNOS P: Changing trends in the management of Klatskin tumor. *Hepatogastroenterology*. 2004 May-Jun;51(57):689-96.
16. LIU CH, MAU CH, LAI E y colab.: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprosthesis insertion in patients with Klatskin tumors. *Arch. Surg*. 1998. 133: 293-296.
17. MAISONNEUVE P, BULAJIC M, SCHNEIDER-BRACHERT W y colab.: Helicobacter pylori and the Risk of Benign and Malignant Biliary Tract Disease. *Cancer* 2002; 95: 1946-53.
18. MANFREDI R, BARBARO B, MASSELLI G, VECCHIOLI A, MARANO P: Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004 May;24(2):155-64.
19. MANSFIELD SD, BARAKAT O, CHARNLEY RM, JAQUES BC y colab.: Unresectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous versus operative palliation. *Surgery* 1994. 115: 597-603
20. RIEBER A, BRAMBS H: Metallic stents in malignant biliary obstruction. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 1997. 20: 43-49.
21. WEINBREN K, MUTUM SS: Patologhycal aspects of cholangiocarcinoma. *Journal of pathology* 1983; 139:217-238.
22. YALCIN S: Diagnosis and management of cholangiocarcinomas: a comprehensive review. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 43-50.
23. ZERVOS EE, PEARSON H, DURKIN AJ, THOMETZ D, ROSEMURGY P, KELLEY S, ROSEMURGY AS: In-continuity hepatic resection for advanced hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg*. 2004 Nov;188(5):584-8.