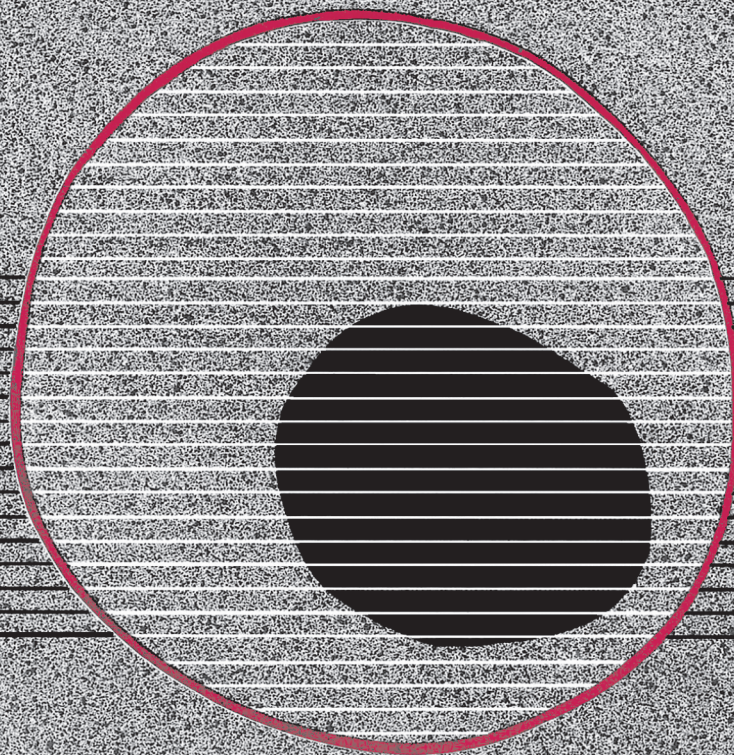


revisiones en

CANCER

CÁNCER DE HÍGADO Y VÍAS BILIARES

VOL. 15, NÚM. 5, 2001



ARAN

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 15

NÚM. 5

Epidemiología e historia natural del carcinoma hepático B. Sangro Gómez-Acebo	169
Tratamiento quimioterápico del hepatocarcinoma A. Abad, M. Margelí, M. Guillot	176
Carcinoma de la vesícula biliar y colelitiasis A. Maringhini, R. Patti, A. Termini	182
Cirugía del cáncer de vías biliares M. A. López-Boado, L. Fernández-Cruz	186
Carcinoma del sistema biliar T. A. Rich	193

Epidemiología e historia natural del carcinoma hepático

B. SANGRO GÓMEZ-ACEBO

Unidad de Hepatología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Los tumores hepáticos malignos de origen epitelial son el hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular (CHC) y el colangiocarcinoma, aunque algunos tumores no tienen un aspecto uniforme y se denominan tumores mixtos o hepato-colangiocarcinomas. El CHC es mucho más frecuente que las otras variedades histológicas, coexiste habitualmente con la cirrosis hepática, supone un problema sanitario de primer orden en diversas naciones y será objeto de esta revisión.

INCIDENCIA

El CHC no sólo es el tumor primario hepático más frecuente, sino también la neoplasia más frecuente a nivel mundial, excluidos los tumores cutáneos. Su incidencia global mundial puede estimarse en medio millón de casos por año aunque existen grandes variaciones geográficas (1). Como se puede ver en la tabla I, cabe distinguir tres áreas mundiales en cuanto a la frecuencia de aparición: la de gran incidencia (25 a 100 muertes por 100.000 habitantes y año, lo que supone la tercera o cuarta causa de muerte por cáncer) incluiría el África subsahariana y el Lejano Oriente; la de incidencia media (5 a 20 muertes por 100.000 habitantes y año) comprendería la Europa mediterránea y el Japón; y en la de baja incidencia (0.5 a 5 muertes por 100.000 habitantes y año) estarían la Europa del Norte y los Estados Unidos de América (2). En la Europa del Sur, la tasa de incidencia ajustada por edad se estima en 8,9 y 3,4 casos por 100.000 habitantes para varones y mujeres, respectivamente, con una relación varón/mujer de 2,61 (1). La incidencia varía lentamente en las comunidades que emigran a regiones con diferente nivel de endemia.

Aunque no son muchos los datos de que se dispone sobre las tendencias temporales, parece existir un aumento progresivo en la incidencia de CHC en los paí-

TABLA I

TASAS DE INCIDENCIA DE CÁNCER DE HÍGADO AJUSTADAS POR EDAD (TOMADO DE SIMONETTI ET AL) (2)

<i>País</i>	<i>Casos/100.000/año</i>
Méjico	0,5
Suiza	1,5
EE.UU.	1,8
Reino Unido	1,9
España	3,1
Alemania Occidental	3,4
Argentina	4,9
Austria	5,1
Italia	7,1
Francia	7,8
Alaska	11
Grecia	12
República Sudafricana	13,7
China (Tianjin)	23,1
Senegal	25,6
Japón (Nagasaki)	25,8
Nueva Zelanda	26,6
Hong Kong	28,4
Rodesia	31,2
Japón (Osaka)	31,9
China (Shangai)	34,4
Taiwan	80
Corea	100
Mozambique	106

ses occidentales en la última década. Así, en Italia, la mortalidad por cáncer de hígado pasó de 4,8 por 100.000 en 1969 a 10,9 por 100.000 en 1994 (3). Igualmente, en Estados Unidos entre los periodos 1976-1980 y 1990-1995 la incidencia aumentó un 71% y la mortalidad, un 41% (de 1,4 a 2,4 y de 1,7 a 2,4 casos por 100.000 habitantes, respectivamente) (4). Este incremento podría deberse a la mayor prevalencia de infección por VHC de origen yatrógeno durante los años 50 y 60 debido al uso de jeringas y agujas no desechables.

Independientemente del origen geográfico de los pacientes, en el contexto de la cirrosis hepática, el CHC muestra una gran predilección por el sexo masculino, de forma que son tres a cinco veces más los varones afectados que las mujeres (4-7). Esta predilección disminuye claramente entre los pacientes no cirróticos, en los que la incidencia se reparte por igual entre ambos sexos (6).

La edad de aparición guarda una estrecha relación con el ámbito epidemiológico. Así, en las regiones de alta incidencia la aparición es más precoz, siendo entre otras razones atribuible a la alta tasa de infección infantil por el virus B de la hepatitis (VHB). En Mozambique, como ejemplo, la edad de máxima presentación está entre los 25 y los 34 años (8). Por el contrario, en zonas de baja incidencia, como los EUA, la edad más frecuente de presentación es la década de los 70 años (4).

FACTORES DE RIESGO

Los factores etiológicos marcan también la peculiar epidemiología del CHC. La incidencia de cirrosis hepática entre los pacientes diagnosticados de HCC es muy variable, pero en nuestro medio puede establecerse en un 70-90% (6,9). Específicamente en nuestro país, el 90% de los pacientes con CHC son cirróticos (10,11). El CHC puede aparecer en los pacientes con cirrosis de cualquier etiología incluyendo las hepatitis crónicas virales (6), la hemocromatosis (12), el déficit de alfa-1-antitripsina (13), la cirrosis biliar primaria (14), la cirrosis inducida por alcohol (1) o la cirrosis criptogenética. En este último grupo no es infrecuente encontrar mediante técnicas de biología molecular pruebas de infección viral (15). De hecho, en un estudio multicéntrico europeo en el que se estudiaron 503 pacientes con CHC, el 19% y el 40% de los pacientes eran positivos para HBsAg o anti-VHC, respectivamente (16). Y lo que es más importante, se detectó DNA del VHB en el hígado del 47% de los pacientes HBsAg negativos, y RNA del VHC en el 7% de los pacientes anti.HCV negativos, de forma que sólo el 30% de todos los pacientes con CHC carecían de algún tipo de evidencia de infección por estos dos virus. Por el contrario, en los Estados Unidos, la hepatitis crónica por VHB o VHC no explica más que el 30-40% de los casos de CHC (17). En cualquier caso, la asociación con la infección crónica viral explica la reducción en la incidencia anual de CHC en zonas de alta endemia tras la instauración de programas de vacunación frente al VHB (18) y quizá también el aumento en la incidencia en los países en los

que la infección por VHC es cada vez más prevalente. Así, utilizando un modelo estadístico, en Francia se prevé que la mortalidad por CHC relacionado con VHC siga aumentando hasta el año 2020, con un incremento del 150% y el 200% en la incidencia anual entre hombres y mujeres, respectivamente (19). Sin embargo, esta tendencia puede verse alterada por la generalización del tratamiento antiviral con interferón, que reduce el riesgo de desarrollo de CHC aun en los casos en que no consigue una respuesta virológica persistente tanto en la hepatitis crónica B (20) como en la hepatitis crónica C (21). El virus G de la hepatitis no parece desempeñar ningún papel patogénico (22).

El riesgo de desarrollo de CHC que impone la cirrosis hepática está fuera de toda duda. En un extenso estudio poblacional danés, el riesgo de desarrollo de CHC fue 60 veces mayor entre los cirróticos que entre la población general (23). La incidencia anual de CHC entre pacientes con cirrosis compensada por VHC o VHB es de un 2-4% (24,25). Sin embargo, el riesgo no es igual en todos los pacientes cirróticos, lo que tiene una gran trascendencia a la hora del despistaje. En los pacientes con hepatitis crónica C, la causa más frecuente de CHC en España, el riesgo aumenta con la edad, el sexo masculino, los niveles basales de alfa-fetoproteína y la intensidad del daño histológico (26,27). El riesgo es máximo en los pacientes con infecciones mixtas, con signos de displasia hepatocitaria, con un alto índice de proliferación o con nódulos macrorregenerativos.

Entre los pacientes en que no coexiste hepatopatía crónica, resulta más difícil encontrar factores de riesgo identificables (Ruiz). En los países occidentales, quizá el único factor destacable en este subgrupo sea el empleo prolongado de anticonceptivos orales (28) u otros preparados hormonales anabolizantes (29). Por el contrario, en África la asociación epidemiológica entre aparición de CHC e ingesta de aflatoxinas es abrumadora y se ha visto explicada por la capacidad de la aflatoxina para inducir mutaciones puntuales en el gen supresor de tumores p53 (30,31).

PRESENTACIÓN

En nuestro medio y entre los pacientes ya conocidos cirróticos, el CHC se presenta habitualmente de una de estas tres formas: como hallazgo de ecografía en un estudio periódico de despistaje, tras una descompensación propia de su hepatopatía (ascitis, hemorragia digestiva o encefalopatía) o por la aparición de síntomas característicos, como el dolor en hipocondrio derecho o la diarrea. Entre los pacientes sin enfermedad hepática, la palpación de una masa abdominal por el propio paciente o el deterioro del estado general suelen ser los síntomas de presentación (5), pero no es excepcional que sean las metástasis óseas la primera manifestación de la enfermedad. De hecho, en la comparación de una amplia serie italiana de pacientes con CHC con y sin cirrosis, las características histopatológicas fueron comparables en ambos grupos pero en los pacientes no cirróticos la multinodularidad era significativamente

menos frecuente y la diseminación extrahepática significativamente más frecuente (6).

Uno de los aspectos más debatidos en cuanto a la presentación del CHC en el paciente cirrótico es si se trata de una enfermedad originalmente única o múltiple. En Japón, la mayoría de los pacientes recién diagnosticados tienen nódulos únicos, pero esto no es cierto en muchos países europeos. De hecho, entre cirróticos sometidos a programas de detección por ecografía, la proporción de pacientes con más de un nódulo tumoral en el momento del diagnóstico se sitúa en torno al 40% (32). Esta cifra, además, infraestima la verdadera incidencia de lesiones sincrónicas, ya que ninguno de los métodos de imagen disponibles es realmente eficaz en la detección de lesiones pequeñas. De hecho, en pacientes sometidos a trasplante hepático, la sensibilidad de las técnicas más sofisticadas (TAC helicoidal, RM dinámica, TAC post-Lipiodol) para la detección de nódulos inferiores a 1 cm es inferior al 30% (33-35).

Desgraciadamente, el CHC no sólo debe considerarse en muchos casos como una enfermedad hepática no localizada, sino que con frecuencia ha de tenerse por una enfermedad sistémica. En series quirúrgicas, fundamentalmente en aquellas de pacientes transplantados, la incidencia de metástasis ganglionares no detectables radiológicamente puede llegar a ser del 20% (36). Aun así, la diseminación extrahepática no suele ser manifiesta en el momento del diagnóstico. En la tabla II se exponen el grado de extensión intra y extrahepática en las grandes series europeas publicadas. Hay que destacar que la incidencia de metástasis es similar en pacientes cirróticos y en pacientes con hígado sano en las series sudafricanas (37), pero menor en los cirróticos en las series europeas (6), reflejando probablemente la mayor proporción de pacientes cirróticos diagnosticados de CHC en programas de despistaje.

HISTORIA NATURAL

Nuestra concepción de la historia natural del CHC ha cambiado muy notablemente en las últimas décadas. Considerado hace veinte años como un tumor de pronóstico ominoso, con una supervivencia media de apenas unas semanas tras el diagnóstico (38), hoy en día es un hecho que muchos pacientes viven varios años sin recibir tratamiento específico alguno. Y quizá la caracte-

terística más relevante del CHC sea, de hecho, la diferencia en la historia natural de la enfermedad de unos pacientes a otros.

Así, el patrón de crecimiento difiere notablemente de uno a otros tumores y contribuye en gran medida a la heterogeneidad de la historia natural del CHC. Entre los pacientes del área mediterránea con tumores pequeños, no son infrecuentes (más de la mitad en muchas series) los tumores encapsulados llamados "expansivos", caracterizados por un crecimiento no invasivo o infiltrante del parénquima vecino (9). Por el contrario, en las series americanas o sudafricanas, estos tumores son una rareza (39).

De la misma manera, el ritmo de crecimiento varía en gran medida de unos pacientes a otros e, incluso, de un momento a otro de la evolución en un mismo paciente. En una serie de 30 pacientes con tumores únicos de menos de 3 cm de diámetro seguidos sin tratamiento específico, el tiempo de duplicación varió entre 1 y 35 meses, con una media de 6,5 meses (40). Y las variaciones temporales en el ritmo de crecimiento fueron frecuentes, tanto en el sentido de una aceleración como de una deceleración más o menos bruscas. Es interesante hacer notar que, en esta serie, la progresión no se relacionaba con el tamaño del nódulo al diagnóstico pero sí en alguna medida con el cambio del aspecto ecográfico, de forma que aquellos tumores pequeños en los que la ecoestructura interna del nódulo pasaba de ser uniforme a ser heterogénea presentaban un mayor ritmo de crecimiento. Además, el crecimiento fue más rápido en los pacientes varones (tiempos medios de duplicación para varones y mujeres de 8,6 y 3,9 meses, respectivamente) y la mayoría de los nódulos de crecimiento lento (tiempo de duplicación superior a 6 meses) eran histológicamente bien diferenciados.

La supervivencia media de los pacientes con CHC ha cambiado notablemente. En las grandes series de los años 80, tanto en Europa como en Japón o en Estados Unidos, la mediana de supervivencia rondaba los 4 meses y eran excepcionales los pacientes no quirúrgicos con supervivencia superior a un año (11,38,41,42). Las supervivencias globales descritas en las series de los últimos años alcanzan los 12 meses en los países occidentales (10,43), pero siguen siendo de apenas 8 semanas en algunos países orientales (7). Este cambio se debe a múltiples factores entre los que podrían estar la generalización del despistaje de CHC en los pacientes cirróticos, la

TABLA II
EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>País</i>	<i>n</i>	<i>Enfermedad avanzada*</i>	<i>CHC precoz**</i>	<i>Metástasis distantes</i>
Calvet (11)	1990	España	249	145 (58%)	41 (16%)	35 (14%)
Trevisani (6)	1995	Italia	475	221 (46%)	254 (53%)	22 (6%)*
Sangro (10)	1998	España	178	102 (57%)	42 (23%)	27 (15%)

* Enfermedad avanzada: tumores masivos, multinodulares o difusos

** HCC precoz: lesión única de diámetro inferior a 5 cm

*** Sobre 374 pacientes valorables

mejora en la sensibilidad de los métodos de detección por imagen (ecografía, TAC y resonancia magnética), y el desarrollo de ciertos procedimientos eficaces de tratamiento para pacientes seleccionados. Sin embargo, está aún por probar que los programas de despistaje de CHC en pacientes cirróticos produzcan una mejoría de la supervivencia de los pacientes estudiados.

En la tabla III se ha pretendido resumir, con una intención claramente práctica, el conocimiento actual sobre la evolución espontánea de esta enfermedad. La historia natural del CHC pequeño no tratado es, en las distintas series publicadas, relativamente uniforme, de manera que la supervivencia a 1 y 2 años está en torno al 90 y el 55% respectivamente, y se reduce a un 10-20% al tercer año (32,44,45). Mucho más difícil resulta describir la historia natural de los tumores con mayor extensión en el momento del diagnóstico. La generalización de diversas modalidades de tratamiento como la quimioembolización arterial, la ablación por inyección percutánea de etanol o por radiofrecuencia, o la mayor indicación de la cirugía de resección o el trasplante hepático, hace que sea complicado conocer la evolución espontánea de estos tumores. Recientemente, el Hospital Clínico de Barcelona ha publicado la evolución de pacientes no quirúrgicos incluidos en ensayos clínicos aleatorizados, por lo tanto con enfermedad no terminal, y que no habían recibido tratamiento con actividad específica (43). En este subgrupo escogido de pacientes, la mediana de supervivencia global era de 17 meses y la tasa de supervivencia a 1, 2 y 3 años era de 54, 40 y 28%, respectivamente. Por el contrario, en un grupo no escogido de pacientes consecutivos de nuestro centro que recibió tratamiento quimioterápico o no recibió tratamiento alguno (agrupados por no diferir su evolución), la mediana de supervivencia fue de 4 meses y las tasas de supervivencia 1, 3 y 5 años fue de 13, 3 y 0%, respectivamente (10). Estas diferencias, evidentes también en la comparación de otras series de la literatura, probablemente reflejan el distinto origen de los pacientes en los grandes centros de referencia y la rentabilidad del tratamiento de las complicaciones propias de la enfermedad hepática subyacente, entre otras cosas. Y en cualquier caso, revelan que en una porción no despreciable de pacientes con CHC no quirúrgico cabe esperar

una supervivencia de dos o tres años, y este hecho debe tenerse muy en cuenta a la hora de la indicación terapéutica y de la valoración del tratamiento aplicado en estudios no controlados.

En 1980, Craig describió 23 casos de CHC caracterizados por células neoplásicas intensamente eosinófilas y fibrosis dispuesta de forma laminar, características histológicas que se asociaban a una mayor juventud de los pacientes y una mayor supervivencia (46). Desde entonces se ha considerado la variante histológica fibrolamelar del CHC como una entidad con carácter propio. Comparando la evolución de pacientes con tumores fibrolamelares metastásicos con la de casos control de histología común comparables en cuanto al pronóstico esperable, la mediana de supervivencia es de 14 y 7 meses, respectivamente, lo que aboga por un comportamiento biológico más benigno (47).

ESTABLECIMIENTO DEL PRONÓSTICO

Por todo lo explicado, a la hora de abordar el pronóstico individual de los pacientes con CHC resulta capital conocer qué factores determinan su heterogénea historia natural. En el estudio catalán (43), de veinte variables estudiadas sólo cuatro mostraron tener significación pronóstica independiente: el performance status, la síndrome constitucional, la invasión vascular y la diseminación extrahepática. La mediana de supervivencia para los pacientes con alguno o ninguno de estos factores pronósticos era de 5,4 meses y 40 meses, respectivamente; y la supervivencia a 1, 2 y 3 años era de 29, 16 y 8% para los pacientes con algún factor, y de 80, 65 y 50% para los pacientes sin ninguno de estos factores. Sin embargo, al interpretar estos datos hay que recordar que ninguno de estos pacientes presentaba enfermedad terminal, entendida como estadio funcional III de la clasificación de Okuda.

La clasificación TNM apenas tiene utilidad para definir el pronóstico de esta enfermedad en la medida en que no atiende a la reserva funcional hepática. Así, desde el año 1984, para establecer el pronóstico general de los pacientes con CHC se ha recurrido a la clasificación de Okuda, basada en el análisis de 600 pacientes conse-

TABLA III
HISTORIA NATURAL DEL CHC

Grupo	Autor	Año	País	n	Supervivencia actuarial		
					1 año	2 años	3 años
CHC precoz*	Barbara (32)	1992	Italia	39	81	55	21
CHC intermedio**	Llovet (43)	1999	España	102	54	40	28
CHC avanzado***	Sangro (10)	1998	España	93	13	6	3

* Tumores únicos de menos de 3 cm de diámetro, hepatopatía en diversos estadios

** Tumores no reseables, sin metástasis distantes o invasión portal, y con hepatopatía compensada.

*** Tumores no susceptibles de tratamiento radical ni embolización arterial (incluye pacientes con enfermedad hepática descompensada, metástasis distantes e invasión portal)

TABLA IV
CLASIFICACIONES DE VALOR PRONÓSTICO EN EL CHC

CLASIFICACIÓN DE OKUDA (38)	Ascitis		Volumen tumoral		Albúmina		Bilirrubina	
	Sí	No	> 50%	< 50%	< 3 mg/dl	> 3 mg/dl	> 3 mg/dl	< 3 mg/dl
	1	0	1	0	1	0	1	0
Estadio I	0 puntos							
Estadio II	1 ó 2 puntos							
Estadio III	3 ó 4 puntos							

CLASIFICACIÓN DEL *CANCER OF THE LIVER ITALIAN PROGRAM* (CLIP) (48)

Variables	Puntuación		
	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Estadio tumoral	único y 50%	Múltiple y 50%	Masivo o > 50%
alfa-fetoproteína (ng/dl)	< 400	400	
Trombosis portal	No	Sí	

CLASIFICACIÓN DEL GRUPO *BARCELONA CLINIC LIVER CANCER* (49)

Estadio	PST	Estadio tumoral	Estadio Okuda	Función hepática	Tratamiento propuesto
A: precoz	0	3 nódulos 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B	Radical
B: intermedio	0	Multinodular grande	I-II	Child-Pugh A-B	QEA/EA
C: avanzado	1-2*	Invasión vascular o metástasis distantes*	I-II	Child-Pugh A-B	Nuevos agentes
D: terminal	3-4	Cualquiera	III	Child-Pugh C	Sintomático

PST: performance status según la escala ECOG.

QEA/EA: quimioembolización arterial o embolización arterial.

Estadio C: al menos uno de los dos criterios señalados con *.

Estadio D: al menos uno de los tres criterios señalados con *.

cutivos atendidos en el Hospital de la Universidad de Chiba, en Japón (38). Esta sencilla clasificación (Tabla IV) agrupa a los pacientes en función de cuatro parámetros de fácil obtención como son la presencia de ascitis, los niveles de bilirrubina y albúmina séricas y la proporción del hígado ocupada por tumor en un estudio de TAC. La discriminación que permite es útil a grandes rasgos y señala con claridad a los pacientes con alta mortalidad precoz (estadio III), pero resulta insuficiente para identificar los subgrupos de pacientes con el mejor pronóstico entre aquellos con estadios I y II (enfermedad ligera o moderadamente avanzada). Por ello, en los últimos años dos grupos europeos han presentado sendos índices, más complejos que el de Okuda pero de mayor potencia pronóstica. En el italiano (denominado CLIP por *Cancer of the Liver Italian Program*) (48), se valoran el estadio funcional de Child-Pugh, la morfología del tumor, el nivel de alfa-fetoproteína, y la presencia de trombosis portal. En comparación con el de Okuda, esta clasificación proporciona una mayor capacidad discriminativa, y permite identificar entre los pacientes en estadio I de Okuda un subgrupo de pacientes con muy buen pronóstico (supervivencia mediana de 40

meses). En el sistema español (BCLC por *Barcelona Clinic Liver Cancer*) (49), que clasifica a los pacientes en cuatro estadios, la orientación es fundamentalmente terapéutica (Tabla IV). En el estadio precoz se incluyen los pacientes asintomáticos con tumores precoces susceptibles de tratamientos radicales; en el estadio intermedio, aquellos con lesiones múltiples asintomáticas; en el estadio avanzado, los portadores de tumores sintomáticos o invasivos; y en el estadio terminal, los de pronóstico ominoso. La principal cualidad de esta clasificación es la discriminación que permite de los pacientes no susceptibles de tratamiento de intención radical, distinguiendo un subgrupo con una supervivencia a los 3 años del 50% (estadio B) frente a otro con una supervivencia a este tiempo del 5% (estadio C).

La historia natural de CHC viene marcada, en gran medida, por la historia natural de la hepatopatía que le acompaña. De hecho, la clasificación de Okuda es sustancialmente dependiente de la función hepática del paciente. Y la descompensación de la enfermedad hepática crónica es la norma en los pacientes con larga supervivencia. Así, en el análisis del grupo de Barcelona de los pacientes no tratados con función hepática

suficiente, la probabilidad actuarial de presentar alguna descompensación a 1, 2 y 3 años del diagnóstico era de 47, 70 y 80%, respectivamente (43), y las causas de la descompensación se repartieron casi por igual entre ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva alta e infección sistémica.

Ya ha quedado dicho que las metástasis a distancia son infrecuentes en el momento del diagnóstico, pero también lo son en la evolución natural de la enfermedad, de forma que tan sólo en un 20% de los pacientes con larga supervivencia la diseminación extrahepática del tumor se hace manifiesta (43). Cuando aparecen clínicamente, las metástasis suelen asentar en el pulmón o el hueso (10). Por el contrario, en una serie de casi 300

autopsias consecutivas, las metástasis hematógenas más frecuentes fueron las pulmonares (51%), suprarrenales (8%), y las óseas (6%); y las ganglionares, las hiliares (14%), peripancreáticas (10%) y paraórticas (7%); siendo rara la diseminación peritoneal (4%) (50).

La frecuente coexistencia de enfermedad hepática crónica y la escasa tendencia a la diseminación extrahepática explican que la muerte de los pacientes CHC suele deberse a la progresión del tumor en el hígado con el desarrollo de insuficiencia hepática progresiva o la aparición de complicaciones con alta mortalidad como la hemorragia digestiva, las peritonitis bacteriana espontánea o la insuficiencia renal funcional (32, 40, 43).

BIBLIOGRAFÍA

- Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Seminars in Liver Disease* 1999; 19: 271-85.
- Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, Politi F, D'Amico G, Pagliaro L. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors. *Digestive Diseases and Sciences* 1991; 36: 962-72.
- Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *Journal of Hepatology* 1998; 29: 944-52.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States [see comments]. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 745-50.
- Porte RJ, Clavien PA. Epidemiology and natural history of liver tumors. In: Clavien P-A, ed. *Malignant Liver Tumors*. Massachusetts: Blacwell Science, Inc., 1999: 27-33.
- Trevisani F, D'Intino PE, Caraceni P, et al. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. Differences between cirrhotic and noncirrhotic Italian patients [see comments]. *Cancer* 1995; 75: 2220-32.
- Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt YZ. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *American Journal of Clinical Oncology* 1998; 21: 386-91.
- Harrington JS, McGlashan ND, Bradshaw E, Geddes EW, Purves LR. A spatial and temporal analysis of four cancers in African gold miners from Southern Africa. *British Journal of Cancer* 1975; 31: 665-78.
- Colombo M. The natural history of hepatocellular carcinoma in Western countries. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45 Suppl 3: 1221-5.
- Sangro B, Herraiz M, Martínez-González MA, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment: a multivariate analysis of 178 patients from a single European institution [published erratum appears in *Surgery* 1998 Dec; 124(6): 1087]. *Surgery* 1998; 124: 575-83.
- Calvet X, Bruix J, Bru C, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain. Five year's experience in 249 cases. *Journal of Hepatology* 1990; 10: 311-7.
- Bradbeer RA, Bain C, Siskind V, et al. Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and other chronic nonalcoholic liver diseases. *Journal of the National Cancer Institute* 1985; 75: 81-4.
- Ishak KG. Hepatocellular carcinoma associated with the inherited metabolic diseases. In: Tabor E, DiBisceglie AM, Purcell R, eds. *Etiology, Pathology and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in North America*.: Portfolio Publishing Co., 1991: 91-106.
- Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, Boynton J, Lindor KD. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology* 1999; 29: 1396-8.
- Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, et al. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 637-41.
- Brechot C, Jaffredo F, Lagorce D, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action [published erratum appears in *J Hepatol* 1998 Oct; 29(4): 686]. *Journal of Hepatology* 1998; 29: 173-83.
- Di Bisceglie AM, Carithers RLJ, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28: 1161-5.
- Lee MS, Kim DH, Kim H, et al. Hepatitis B vaccination and reduced risk of primary liver cancer among male adults: a cohort study in Korea. *International Journal of Epidemiology* 1998; 27: 316-9.
- Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999; 29: 1596-601.
- Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer* 1998; 82: 827-35.
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Annals of Internal Medicine* 1999; 131: 174-81.
- Rodríguez Agulló JL, Suárez A, Ladero JM, Lopez-Alonso G, Picazo JJ, Diaz-Rubio M. Hepatitis G virus infection in Spanish patients with hepatocellular carcinoma. *Liver* 1998; 18: 255-8.
- Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998; 28: 921-5.
- Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000; 46: 420-6.
- del Olmo JA, Serra MA, Rodríguez F, Escudero A, Gilbert S, Rodrigo JM. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in 967 patients with cirrhosis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 1998; 124: 560-4.
- Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, Zeniya M, Toda G. Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. A long term follow-up study after histologic diagnosis. *Cancer* 2000; 89: 53-9.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients [see comments]. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
- Oral contraceptives and liver cancer. Results of the Multicentre International Liver Tumor Study (MILTS). *Contraception* 1997; 56: 275-84.

29. Kosaka A, Takahashi H, Yajima Y, et al. Hepatocellular carcinoma associated with anabolic steroid therapy: report of a case and review of the Japanese literature. *Journal of Gastroenterology* 1996; 31: 450-4.
30. Lee CC, Liu JY, Lin JK, Chu JS, Shew JY. p53 point mutation enhanced by hepatic regeneration in aflatoxin B1-induced rat liver tumors and preneoplastic lesions. *Cancer Letters* 1998; 125: 1-7.
31. Lunn RM, Zhang YJ, Wang LY, et al. p53 mutations, chronic hepatitis B virus infection, and aflatoxin exposure in hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Research* 1997; 57: 3471-7.
32. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16: 132-7.
33. Lim JH, Kim CK, Lee WJ, et al. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients. *Ajr. American Journal of Roentgenology* 2000; 175: 693-8.
34. Krinsky GA, Nguyen MT, Lee VS, et al. Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: sensitivity of digital subtraction hepatic arteriography with whole liver explant correlation. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2000; 24: 628-34.
35. Heiken JP, Weyman PJ, Lee JK, et al. Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging. *Radiology* 1989; 171: 47-51.
36. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World Journal of Surgery* 1991; 15: 270-85.
37. Kew MC. Hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. A comparison in southern African blacks. *Gastroenterology* 1989; 97: 136-9.
38. Okuda K, Obata H, Nakajima Y, Ohtsuki T, Okazaki N, Ohnishi K. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984; 4: 3S-6S.
39. Scudamore CH, Ragaz J, Kluftinger AM, Owen DA. Hepatocellular carcinoma. A comparison of Oriental and Caucasian patients. *American Journal of Surgery* 1988; 155: 659-62.
40. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Sais-ho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45 Suppl 3: 1214-20.
41. Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, Hirose S, Kanashima R, Inokuchi K. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. *Cancer* 1984; 54: 1461-5.
42. Chlebowski RT, Tong M, Weissman J, et al. Hepatocellular carcinoma. Diagnostic and prognostic features in North American patients. *Cancer* 1984; 53: 2701-6.
43. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-7.
44. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986; 90: 289-98.
45. Cottone M, Virdone R, Fusco G, et al. Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A cirrhosis. A comparison of natural history and surgical treatment [see comments]. *Gastroenterology* 1989; 96: 1566-71.
46. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 1980; 46: 372-9.
47. Epstein BE, Pajak TF, Haulk TL, Herpst JM, Order SE, Abrams RA. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognostic features and natural history. *American Journal of Clinical Oncology* 1999; 22: 22-8.
48. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-5.
49. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in Liver Disease* 1999; 19: 329-38.
50. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 Consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 1983; 51: 863-77.

Tratamiento quimioterápico del hepatocarcinoma

A. ABAD, M. MARGELÍ, M. GUILLOT

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

INTRODUCCIÓN

En el año 1993 desarrollamos en esta revista una revisión con el mismo título (1). Entonces decíamos: "...los resultados del tratamiento son en el momento actual desalentadores...", pero a pesar de los pobres resultados, la quimioterapia es el único tratamiento aplicable cuando nos enfrentamos a un hepatocarcinoma diseminado. La estrategia de tratamiento puede tener tres distintas vertientes: a) la utilización de citostáticos ya sea en monoterapia o en combinación por vía sistémica o por vía intraarterial; b) la combinación de citostáticos con agentes capaces de revertir la resistencia adquirida a fármacos (MDR), y c) la inmunoterapia sola o en combinación con los anteriores. Después de revisar los datos de la literatura al respecto de los puntos citados anteriormente comentábamos en un apartado final de perspectivas: "A pesar de la evidencia de que la cirugía es el único tratamiento medianamente efectivo en el hepatocarcinoma, el cáncer localmente avanzado y diseminado requiere de paliación con quimioterapia. Los malos resultados obtenidos hasta ahora, no deben inducir al abandono de la investigación de nuevos fármacos y de nuevas estrategias dentro del riguroso control de un ensayo clínico", y proponíamos como una estrategia llena de posibilidades: "En este sentido, el fenómeno de resistencia múltiple a fármacos, tan presente en esta neoplasia y su posibilidad de revertirlo, junto con la prometedora asociación de antraciclinas con inmunoterápicos como el interferón alfa, constituyen un amplio campo de trabajo que debe ser investigado." Después de ocho años no parece que nada haya cambiado en el tratamiento de este tumor ni que la estrategia que apuntábamos como muy interesante haya tenido interés en la investigación clínica de esta neoplasia. ¿Por qué no se avanza en el tratamiento de

este tumor?, ¿por qué está tan lejano a la oncología médica? Es evidente que la respuesta a estas preguntas es compleja y en ella influyen numerosos factores en cuyos extremos están con toda seguridad su incidencia y la política de desarrollo de la industria farmacéutica. En este artículo de revisión analizaremos los datos de la literatura internacional no sólo en lo que se refiere a los resultados, sino principalmente ¿quién?, ¿de dónde?, ¿qué?, ¿dónde?, ¿cómo?, buscando la explicación (en parte) de lo que sucede.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA LITERATURA

Hemos realizado una búsqueda electrónica por Medline y Cancerlit incluyendo desde el año 1993 hasta la actualidad. Hemos escogido para el análisis los datos obtenidos por Cancerlit por incluir también resúmenes. Utilizando como palabras clave hepatocarcinoma y tratamiento, obtuvimos 2.468 referencias lo que representa 308,5 artículos por año. Esta cifra se ve ampliamente reducida cuando se cruza hepatocarcinoma con quimioterapia situándose en 526 referencias (21% del total) y a tan sólo 88 (3,5%) cuando se cruza con quimioterapia sistémica (2-89). La revisión manual de estas 88 referencias muestra que únicamente 31 (1,2%) se refieren realmente a quimioterapia sistémica y éstas incluyen siete resúmenes (Tabla I).

A partir de aquí analizamos estas 31 referencias según la nacionalidad de los autores y de la revista (Tabla II) y según la especialidad médica de los autores y de la revista (Tabla III). La nacionalidad de los autores se ha establecido con relación a la localización del centro de trabajo. De los 31 artículos, 14 (45%) son de autores europeos, 12 (39%) pertenecen a autores japoneses, y sólo 5 (16%) son de autores

TABLA I

NÚMERO DE PUBLICACIONES SEGÚN PALABRAS CLAVE			
<i>Palabras clave</i>	<i>Nº artículos</i>	<i>% del total</i>	<i>% QT</i>
Hepatocarcinoma/tratamiento	2.468	100	-
Hepatocarcinoma/quimioterapia	526	21	100
Hepato/quimioterapia sistémica	88	3,5	17
Quimiot. sistémica realmente	31	1,2	5,8

TABLA II

DISTRIBUCIÓN DE LOS 31 ARTÍCULOS DEDICADOS REALMENTE A QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA, SEGÚN LA NACIONALIDAD DE AUTORES Y REVISTA

	<i>Autores n°/(%)</i>	<i>Revista n°/(%)</i>
Europa	14 (45)	9 (29)
USA	5 (16)	18 (58)
Japón	12 (39)	4 (13)

TABLA III

DISTRIBUCIÓN DE LOS 31 ARTÍCULOS DEDICADOS REALMENTE A QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA, SEGÚN LA ESPECIALIDAD DE LOS AUTORES Y DE LA REVISTA

<i>Especialidad</i>	<i>Autores n°/(%)</i>	<i>Revista n°/(%)</i>
Medicina interna	11 (36)	1 (3)
Cirugía	6 (19)	7 (23)
Digestología	2 (6)	6 (19)
Oncología	12 (39)	17 (55)
Total NO oncología	19 (61)	14 (45)

americanos. Por el contrario el 58% de los trabajos se publican en revistas americanas, 29% en revistas europeas y 13% en revistas de edición japonesa. Llama la atención que dada su elevada incidencia no existan más artículos de origen japonés y el poco interés que muestran para este tumor los autores americanos.

Cuando analizamos las 31 referencias en relación a la especialidad de los autores destaca que únicamente 12 (39%) corresponden a servicios de oncología mientras que 19 (61%) provienen de especialistas no oncólogos siendo 11 (35,5%) procedentes de internistas, 6 (19%) de cirujanos y 2 (6,5%) de digestólogos, mostrando como comentábamos en la introducción lo lejano que está este tumor de la oncología médica, punto también a discutir. Respecto a la especialidad de la revista de publicación, 17 (55%) corresponden a revistas oncológicas y 14 (45%) a revistas de otras especialidades con 22% en revistas quirúrgicas, 19% en revistas del aparato digestivo y sólo 1 en una revista de medicina interna. Así pues, aunque predominan los autores no oncólogos,

a la hora de publicar, los distintos especialistas optan por las revistas oncológicas en más de la mitad de los casos.

Otro aspecto interesante es el contenido de los trabajos, que luego comentaremos en el apartado de resultados, y que muestra de manera evidente la falta de desarrollo de fármacos en esta neoplasia. De los 31 artículos, 2 son estudios en fase I, 11 estudios en fase II y 5 estudios en fase III siendo el resto artículos de revisión, artículos de opinión e incluso casos clínicos. Por consiguiente el número de trabajos de investigación en el tratamiento de la enfermedad avanzada se limita a 18 publicaciones en 8 años. Si analizamos qué fármacos han intervenido en estos trabajos observamos que no existe desarrollo de los nuevos citostáticos, muchos de ellos seguro que con posibilidades de ser activos (Tabla IV). Es muy llamativo que sólo existe un trabajo en fase I con paclitaxel sin que aparezcan ninguno de los nuevos citostáticos desarrollados en los últimos años como docetaxel, Oxaliplatino o CPT-11 por citar los que han impactado más en el tratamiento de otros tumores del aparato digestivo.

TABLA IV

CITOSTÁTICOS UTILIZADOS EN LOS 31 ARTÍCULOS DE QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

<i>Fármaco</i>
Antraciclinas (ADR/EPI/DAU)
Adriamicina liposomal
Gemcitabina
Eniluracil
Cisplatino
Interferón
Tamoxifeno
Etopósido
Mitomicina C
Mitoxantrone
5FU/DFUR
Paclitaxel*

*Nótese que paclitaxel es el único citostático de los incorporados en los últimos años y aparece en 1 solo trabajo.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

De los dos estudios en fase I publicados, el más reciente (5) se refiere a la daunorubicina liposomal e incluye pacientes con cirrosis hepática en estadio de Child-Pugh A y B. La toxicidad limitante de dosis fue la hepática y la dosis máxima alcanzada de 40 mg/m²/21 días. El otro estudio en fase I (27) se desarrolló con paclitaxel a dosis semanales; la dosis máxima tolerable fue de 100 mg/m² y la dosis recomendada para la fase II, por otra parte no realizada hasta ahora, de 90 mg/m².

Merece la pena destacar de este último estudio que la enfermedad se estabilizó en el 56% de los pacientes que estaban progresando previamente, y se obtuvo respuesta parcial en un caso.

TABLA V

RESUMEN DE LOS TRABAJOS MÁS INTERESANTES DE LA REVISIÓN

	Nº p	RO (%)	Sup (m)	Toxicidad
Gemcitabina	28	17	4,5	Moderada
Epirubicina+VP-16	36	39	10	Moderada
Daunorubicina liposomal	12	17	12	Moderada
Adriamicina+Mitomicina C	15	-	7,5	Moderada
Cisplatino+interferón	30	13	8	Moderada
Cisplatino+FU	20	0	-	-
Cisplatino+ADR+FU+INF	50	26	8,9	Severa

En la tabla V se resumen los resultados de interés extraídos de esta revisión. Los estudios en fase III básicamente comparan el tratamiento sistémico con tratamiento intraarterial. De los estudios en fase II destacaremos la actividad de la combinación de epirubicina y etopósido con la que se obtiene 39% de respuestas y 10 meses de supervivencia mediana (39). También la poliquimioterapia cuádruple con platino, adriamicina, infusión de 5-Fluorouracilo (5FU) e interferón se muestra activa, alcanzando 26% de respuestas objetivas y 9 meses de supervivencia (13). Globalmente las respuestas obtenidas en los distintos estudios citados oscilan entre 0 y 17%, con una supervivencia mediana entre 4 y 12 meses. En líneas generales y teniendo presente las limitaciones del bajo número de estudios y los pocos pacientes incluidos, parece que la poliquimioterapia muestra mayor actividad que la monoterapia y las combinaciones con platino son las que alcanzan mejor índice de respuestas.

Vistos los resultados, creemos que en el momento actual la mejora en el tratamiento de estos pacientes radica en la capacidad de diagnosticarlos en fase quirúrgica. La asociación del hepatocarcinoma con la hepatitis B, la cirrosis hepática, y también la hemocromatosis, patologías que son tratadas y controladas, hace que se pueda definir un grupo de riesgo fácilmente identificable y sobre el que se pueden desarrollar protocolos de seguimiento que permitan un diagnóstico temprano de esta neoplasia, único método para mejorar el pronóstico de estos pacientes. El hepatocarcinoma puede permanecer asintomático durante 2 años; su diagnóstico en este periodo puede mejorar la supervivencia. Su tiempo de duplicación de 2 a 6 meses permite el desarrollo de un seguimiento adecuado en los pacientes de riesgo mediante la ecografía y la determinación periódica de alfa-fetoproteína. Se acepta la ecografía como la técnica básica para el seguimiento ya que a pesar de su especificidad, la alfa-fetoproteína únicamente es efectiva en los pacientes con serología positiva para VHB, y además

aproximadamente la mitad de los hepatocarcinomas de 3 cm se escapan a la detección por el marcador tumoral. Por el contrario, una lesión hepática de 3 cm es perfectamente detectable por ultrasonidos.

DISCUSIÓN

El escaso número de trabajos dedicados a la quimioterapia sistémica (1,2%), denota lo poco que la oncología médica puede ofrecer a este tumor en el momento actual. Pero, ¿es realmente debido a la falta de un tratamiento efectivo de quimioterapia? O por el contrario, ¿es el resultado de una abstinencia forzada por otros motivos? Es evidente que la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de cualquier neoplasia está en gran manera relacionada con la política de desarrollo de nuevos fármacos por parte de la industria farmacéutica y su introducción progresiva a nuevas pautas de tratamiento. Por regla general, esta política tiene un trasfondo económico y en consecuencia la frecuencia de utilización del medicamento -directamente relacionada con la incidencia del tumor- tiene una importancia relevante. En la revisión de los trabajos publicados tan sólo hallamos dos estudios en fase I y únicamente incluyen uno de los nuevos citostáticos incorporados a lo largo de estos 8 años. A nuestro entender este hecho pone de manifiesto una falta de interés evidente en el desarrollo de nuevos fármacos en el hepatocarcinoma. La falta de desarrollo farmacológico estaría en relación directa con el poco interés y la poca implicación de los oncólogos en el tratamiento de esta neoplasia. Recordemos que el 61% de los trabajos analizados proceden de especialistas no oncólogos. También debe considerarse como factor de notable influencia la baja incidencia de esta neoplasia en USA (1-3/100.000 h/año). Qué duda cabe que este país constituye el principal motor en el desarrollo de la oncología a nivel mundial y que sólo representa el 16% de los trabajos de esta revisión. Por otro lado el análisis de los resultados de los pocos estudios realizados, muestra una discreta mejoría en la actividad respecto a los trabajos anteriores al año 1993. Cabe señalar no obstante, que las antraciclina siguen manteniendo un papel protagonista en el tratamiento de este tumor. A pesar de la utilización de antraciclina y de la buena actividad en combinación con etopósido, la utilización de inhibidores de la resistencia múltiple (MDR) no ha tenido ningún desarrollo al contrario de lo que nos parecía en la revisión previa (1). Este hecho estaría en relación a la falta de trabajos desarrollados por oncólogos, más tendentes a la racionalización de los esquemas de tratamiento y a la búsqueda de nuevas posibilidades terapéuticas.

Podemos concluir que no se trata de que el hepatocarcinoma avanzado no tenga ninguna opción terapéutica sino más bien que no se hace el suficiente esfuerzo para desarrollar los nuevos agentes y asociaciones que consigan optimizar el tratamiento de estos pacientes.

Finalizamos esta revisión con la esperanza de que en los años venideros la perspectiva cambie y una nueva revisión pueda mostrar una clara mejoría en el tratamiento de este tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abad A, Barnadas A, Font A. Tratamiento quimioterápico del hepatocarcinoma. *Rev Cancer* 1993; 7: 34-7.
2. Tanaka A, Takeda R, Yamamoto H, Utsunomiya H, Okamura R, Kataoka M, Mukaihara S, Yamaoka Y Extrahepatic large hepatocellular carcinoma with peritoneal dissemination: multimodal treatment, including four surgical operations. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7(3): 339-44.
3. Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000; 89(4): 750-6.
4. Reyes JD, Carr B, Dvorchik I, Kocoshis S, Jaffe R, Gerber D, Mazariegos GV, Bueno J, Selby R. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2000; 136(6): 795-804.
5. Daniele B, De Vivo R, Perrone F, Lastoria S, Tambaro R, Izzo F, Fiore F, Vallone P, Pignata S. Phase I clinical trial of liposomal daunorubicin in hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. *Anticancer Res* 2000; 20(2B): 1249-51.
6. Venook AP. Regional strategies for managing hepatocellular carcinoma. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14(3): 347-54; discussion 354, 359, 363-4.
7. Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, Ortega JA. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18(6): 1279-84.
8. Ng IO, Liu CL, Fan ST, Ng M. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma. A determinant of chemotherapy response. *J Clin Pathol* 2000; 113(3): 355-63.
9. Chan AT, Jacobs P, Yeo W, Lai M, Nip S, Hazlett C, Mok T, Leung WT, Lau WY, Johnson PJ. The Cost of Palliative Care for Hepatocellular Carcinoma (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A1618.
10. Benson AB, Mitchell E, Abramson N, Klenke B, Ritch P, Burnham J, McGuirt C, Levin J, Hohnaker J A. Multicenter, Phase II Trial of Oral Eniluracil Plus 5-FU in Patients with Inoperable Hepatocellular Carcinoma. (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: A985.
11. Honorio R, Gil JZ, Giovanoni M, Francisco Junior J, Lustre W, Trivino T, Forones NM. Hepatocellular carcinoma: treatment of 23 cases. *Arq Gastroenterol* 1999; 36(2): 68-71.
12. Vollmer CM, Ribas A, Butterfield LH, Dissette VB, Andrews KJ, Eilber FC, Montejo LD, Chen AY, Hu B, Glaspy JA, McBride WH, Economou JS. p53 selective and nonselective replication of an E1B-deleted adenovirus in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59(17): 4369-74.
13. Leung TW, Patt YZ, Lau WY, Ho SK, Yu SC, Chan AT, Mok TS, Yeo W, Liew CT, Leung NW, Tang AM, Johnson PJ. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5(7): 1676-81.
14. Raoul JL, Boucher E, Kerbrat P Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Bull Cancer* 1999; 86(6): 537-43.
15. Furue H Cancer of the liver, pancreas, gallbladder, and bile duct. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26 Suppl 1: 139-44.
16. Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(26): 1122-5.
17. Boura P, Kountouras J, Lygidakis NJ, Safioleas M, Aphinives P. Transplenic and transtumoral in vivo immunostimulation: effect on cellular immunity parameters. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(26): 799-803.
18. Firusian N, Dempke W. An early phase II study of intratumoral P-32 chromic phosphate injection therapy for patients with refractory solid tumors and solitary metastases. *Cancer* 1999; 85(4): 980-987.
19. Groen KA. Primary and metastatic liver cancer. *Semin Oncol Nurs* 1999; 15(1): 48-57
20. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999; 229(2): 216-222.
21. al-Bassam SH, Munk PL, Sallomi DF, Morris DC, Lee MJ, Chung SW, Connell DG. Chemo-embolization of hepatic tumours. *Australas Radiol* 1999; 43(2): 165-174.
22. Solbiati L, Cova L, Ierace T, Marelli P, Dellanocce M. Liver cancer imaging: the need for accurate detection of intrahepatic disease spread. *Comput Assist Tomogr* 1999; 23 Suppl 1: S29-37
23. Corona G, Aita P, Sorio R, Colussi AM, Bearz A, Sartor F, Boiocchi M, Toffoli G. Pharmacokinetic interaction between etoposide and tamoxifen in patients with hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 1999; 10(9): 815-829.
24. Aramaki M, Kawano K, Kai T, Yokoyama H, Morii Y, Sasaki A, Yoshida T, Kitano S. Treatment for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following successful hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(29): 2931-2934.
25. Kumada T, Nakano S, Sone Y, Kiriyama S, Hisanaga Y, Rikitoku T, Tamoto A, Honda T. Clinical effectiveness of degradable starch microspheres (DSM) in patients with liver cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999; 26(12): 1678-1683.
26. Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, Flemming P, Schlitt HJ, Kubicka S, Nashan B, Weimann A, Raab R, Manns MP, Galanski M. Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit? *J Hepatol* 1998; 29(6): 953-959.
27. Strumberg D, Erhard J, Harstrick A, Klaassen U, Muller C, Eberhardt W, Wilke H, Seeber S. Phase I study of a weekly 1 h infusion of paclitaxel in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 1998; 34(8): 1290-2292.
28. Rose AT, Rose DM, Pinson CW, Wright JK, Blair T, Blanke C, Delbecke D, Debelak JP, Chapman WC. Hepatocellular carcinoma outcomes based on indicated treatment strategy. *Am Surg* 1998; 64(12): 1128-34.
29. Zaniboni A, Biasi L, Graffeo M, Mutti S, Pancera G, Barni S, Labianca R Phase II study of high-dose vitamin K1 in hepatocellular carcinoma: a GISCAD study (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A1182
30. Sangro B, Herraiz M, Martinez-Gonzalez MA, Bilbao I, Herrero I, Belouqui O, Betes M, de-la-Pena A, Cienfuegos JA, Quiroga J, Prieto J. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment: a multivariate analysis of 178 patients from a single European institution. *Surgery* 1998; 124(3): 575-83.
31. Okada S. Chemotherapy in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998; 45 Suppl 3: 1259-63.
32. Cherqui D. Role of adjuvant treatment in liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5(1): 35-40.
33. Ku Y, Iwasaki T, Fukumoto T, Tominaga M, Muramatsu S, Kusunoki N, Sugimoto T, Suzuki Y, Kuroda Y, Saitoh Y, Sako M, Matsumoto S, Hirota S, Obara H. Induction of long-term remission in advanced hepatocellular carcinoma with percutaneous isolated liver chemoperfusion. *Ann Surg* 1998; 227(4): 519-526.
34. Aigner KR Intra-arterial infusion: overview and novel approaches. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(3): 248-253.
35. Colleoni M, Audisio RA, De Braud F, Fazio N, Martinelli G, Goldhirsch A. Practical considerations in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Drugs* 1998; 55(3): 367-382.
36. Cheng AL, Chuang SE, Fine RL, Yeh KH, Liao CM, Lay JD, Chen DS. Inhibition of the membrane translocation and activation of protein kinase C, and potentiation of doxorubicin-induced apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by tamoxifen. *Biochem Pharmacol* 1998; 55(4): 523-531.
37. Brockmeyer N, Barthel B. Clinical manifestations and therapies of AIDS associated tumors. *Eur J Med Res* 1998; 3(3): 127-147.
38. Anonymous. Reduction of local recurrence after adjuvant intra-arterial [¹³¹I]lipiodol for hepatocellular carcinoma. A planned interim analysis of a prospective randomized study (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A988.
39. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Moroni M, Bertulezzi G, Civelli L, Pugliese P, Nastasi G Epirubicin and etoposide combination chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma patients: a phase II study. *Eur J Cancer* 1997; 33(11): 1784-1788.
40. Lin DY, Lin SM, Liaw YF. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 12(9-10): S319-28.
41. Nagahama H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, Yoshimori M. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27(5): 321-324.

42. Niinobu T, Shibata T, Shibata N, Takada T, Kitada M, Tsukahara Y, Iihara K, Ikeda K, Ogawa M, Hayashi N, Takami M, Ishida T. Complication of reservoir hepatic artery infusion chemotherapy and additional treatments. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24(12): 1843-1847.
43. Takao T, Nishida M, Maeda Y, Takao K, Oka M. The study of continuous infusion chemotherapy with low-dose cisplatin and 5-fluorouracil for patients with primary liver cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24(12): 1724-1727.
44. Sarantou T, Bilchik A, Ramming K. Cryoablation of primary and metastatic liver cancer unresponsive to conventional therapy (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A1082.
45. Lau WY, Leow CK, Li AK. Hepatocellular carcinoma. *Br J Hosp Med* 1997; 57(3): 101-4 19.
46. Liu CL, Fan ST. Nonresectional therapies for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1997; 173(4): 358-365.
47. Ku Y, Fukumoto T, Tominaga M, Iwasaki T, Maeda I, Kusunoki N, Obara H, Sako M, Suzuki Y, Kuroda Y, Saitoh Y. Single catheter technique of hepatic venous isolation and extracorporeal charcoal hemoperfusion for malignant liver tumors. *Am J Surg* 1997; 173(2): 103-109.
48. Lygidakis NJ, Tsiliakos S, Talaat A, Matsakis G, Tepetes K. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(13): 268-273.
49. Okusaka T, Okada S, Ishii H, Nose H, Nagahama H, Nakasuka H, Ikeda K, Yoshimori M. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(13): 251-257.
50. Adam R, Akpinar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997; 225(1): 39-8A.
51. Kane SV, Ganger DR. Management of hepatocellular carcinoma: staging and treatment. *Am J Ther* 1997; 4(1): 39-45.
52. Li Z. Surgical management of patients with hepatic carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1996; 34(4): 234-237.
53. Khoo KS, Au E, Koo WH, Soh LT, Tan EH, Wong K, Pazdur R, Ang PT. Phase II study of NSC 620212 - doxorubicin HCL liposome injection (lipodox) in hepatocellular carcinoma (HCC) (Meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A546.
54. Vanlemmens C, Miguet JP, Bresson-Hadni S. Liver transplantation in adults. Indications and results. *Presse Med* 1996; 25(39): 1952-1960.
55. Kitagawa T, Ku Y, Kusunoki N, Tominaga M, Maeda I, Fukumoto T, Iwasaki T, Kuroda Y, Saitoh Y. Pharmacokinetics of intravenous adriamycin in hepatocellular carcinoma during liver transplantation. *Transpl Int* 1996; 9 Suppl 1: S105-108.
56. Ji SK, Park NH, Choi HM, Kim YW, Lee SH, Lee KH, Ahn SY, Lee SU, Han BH, Park BC. Combined cis-platinum and alpha interferon therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Korean J Intern Med* 1996; 11(1): 58-68.
57. Bayraktar Y, Balkanci F, Kayhan B, Uzunalimoglu B, Gokoz A, Ozisik Y, Gurakar A, Van Thiel DH, Firat D. A comparison of chemoembolization with conventional chemotherapy and symptomatic treatment in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(9): 681-687.
58. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996; 77(11): 2217-2222.
59. Marcos-Alvarez A, Jenkins RL, Washburn WK, Lewis WD, Stuart KE, Gordon FD, Kane RA, Clouse ME. Multimodality treatment of hepatocellular carcinoma in a hepatobiliary specialty center. *Arch Surg* 1996; 131(3): 292-298.
60. Hyodo I, Jinno K, Tanimizu M, Doi T, Hosokawa Y, Nishikawa Y. A retrospective study of systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma with remote metastases (Meeting abstract). *Non-serial 1995; Cancer Conference 12th Asia Pacific*, p. 48. Singapore, October 17-20.
61. Leung TW, Lau WY, Ho S. The use of selective internal radiation therapy in inoperable hepatocellular carcinoma (Meeting abstract). *Non-serial 1995; 2nd EORTC International Hong Kong Symposium on Current Trends in Cancer Care*, February 13-15.
62. Lau WY. Surgical treatment for symptomatic hepatocellular carcinoma extending the limits of surgical resection (Meeting abstract). *Non-serial 1995; 2nd EORTC International Hong Kong Symposium on Current Trends in Cancer Care*, February 13-15.
63. Ramsey WH, Wu GY. Hepatocellular carcinoma: update on diagnosis and treatment. *Dig Dis* 1995; 13(2): 81-91.
64. Aono Y, Sasaki Y, Imaoka S, Nakano H, Furukawa H, Ishikawa O, Kabuto T, Kameyama M, Hiratsuka M, Ohigashi H, et al. The efficacy of several kinds of treatment for advanced hepatocellular carcinoma—a report of an over-five-year survivor by regional and systemic chemotherapy and adjuvant surgery. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22(11): 1660-1663.
65. Yanagi I, Koga A, Okuda K, Aso K, Nishio T, Shirohara T, Kodama T, So H, Shibata J, Nagashima J, et al. The study of continuous arterial infusion chemotherapy with CDDP and 5-FU in patients with hepatocellular carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22(11): 1508-1510.
66. Nakashima K, Aramaki M, Kawano K, Yoshida T, Kim YI, Kitano S, Kobayashi M. Postoperative adjuvant arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22(11): 1483-1485.
67. Shibata T, Takami M, Tsujinaka T, Takada T, Kitada M, Tsukahara Y, Niinobu T, Murotani M, Iihara K, Tsukamoto F, et al. Study on therapeutics adopted after occlusion of intraarterial reservoir in patients with liver tumor. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; 22(11): 1464-1468.
68. Sogni P. Non-surgical treatments of hepatocellular carcinoma. *Ann Chir* 1995; 49(2): 160-172.
69. Recchia F, Passalacqua G, De Filippis S, Filauri P, Lippe P, Rea S, Fingerhut A, Frati L. Role of polychemoembolization in the treatment of primary and secondary tumors of the liver. *Clin Ter* 1995; 146(2): 117-122.
70. Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, Mucci F, Celi A, Arienti V, Roversi R, Rossi C, Re G, Gasbarrini G. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma. An Italian experience. *Cancer* 1995; 75(10): 2427-2434.
71. Colleoni M, Gaion F, Liessi G, Mastropasqua G, Nelli P, Sgarbossa G, Manente P. Arterial chemoembolization with epirubicin in unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhosis (Meeting abstract). *Ann Oncol* 1994; 5(Suppl 8): 77.
72. Forones NM, Queiroz LA, Blum VF, Parise ER, Szeinfeld J, Trivino T, Barbosa VP. Hepatocarcinoma: analysis of 14 cases. *Rev Assoc Med Bras* 1994; 40(4): 300-302.
73. Malaguarnera M, Trovato G, Restuccia S, Giugno I, Franze CM, Recepto G, Siciliano R, Motta M, Trovato BA. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma: review of the literature and meta-analysis. *Adv Ther* 1994; 11(6): 303-319.
74. Curley SA, Newman RA, Dougherty TB, Fuhrman GM, Stone DL, Mikolajek JA, Guercio S, Guercio A, Carrasco CH, Kuo MT, et al. Complete hepatic venous isolation and extracorporeal chemoembolization as treatment for human hepatocellular carcinoma: a phase I study. *Ann Surg Oncol* 1994; 1(5): 389-399.
75. Rochlitz CF, Herrmann R. Hepatocellular carcinoma: systemic chemotherapy, perspectives of gene or immunotherapy. *Zentralbl Chir* 1994; 119(11): 794-797.
76. Colleoni M, Gaion F, Liessi G, Mastropasqua G, Nelli P, Manente P. Medical treatment of hepatocellular carcinoma: any progress? *Tumori* 1994; 80(5): 315-326.
77. Ravikumar TS, Pizzorno G, Bodden W, Marsh J, Strair R, Pollack J, Hendler R, Hanna J, D'Andrea E. Percutaneous hepatic vein isolation and high-dose hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable liver tumors. *J Clin Oncol* 1994; 12(12): 2723-2736.
78. Lau WY, Leung TW, Leung KL, Ho S, Leung N, Chan M, Lin J, Li AK. Cytoreductive surgery for hepatocellular carcinoma. *Surg Oncol* 1994; 3(3): 161-166.
79. Stansby G, Bhattacharya S, Hilson AJ, Lane DM, Hobbs KE. Case report: localization of lipiodol-radioiodine in hepatic metastases from renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 1994; 67(800): 822-824.
80. Fiorentini G, Campanini A, Dazzi C, Davitti B, Graziani G, Priori T, Ricci Bitti R, Angelini L. Chemoembolization. *Minerva Chir* ; 49(4): 281-285.
81. Taguchi T. Chemo-occlusion for the treatment of liver cancer. A new technique using degradable starch microspheres. *Clin Phar-*

- macokinet 1994; 26(4): 275-291.
82. Cherqui D, Piedbois P, Pierga JY, Duvoux C, Vavasseur D, Tran Van-Nhieu J, LeBourgeois JP, Julien M, Fagniez PL, Dhumeaux D. Multimodal adjuvant treatment and liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. A pilot study. *Cancer* 1994; 73(11): 2721-2726.
 83. Bleiberg H. Non-surgical treatment of hepatocarcinoma (Meeting abstract). *Rev Oncol* 1993; 3(1): 23.
 84. Maillefert JF, Tebib J, Aho S, Michiels C, Chauffert B, Huguenin MC, Hillon P, Besancenot JF, Tavernier C, Strauss J. Bone metastasis of hepatocellular carcinoma. Apropos of 22 cases. *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60(12): 907-912.
 85. Wheatley JM, LaQuaglia MP. Management of hepatic epithelial malignancy in childhood and adolescence. *Semin Surg Onco* 1993; 9(6): 532-540.
 86. Lynes AC. Percutaneous hepatic arterial chemotherapy and chemoembolization. *Cancer Nurs*; 16(4): 283-287.
 87. Colleoni M, Bajetta E, Nelli P, Boni L, Bochicchio AM, Nole F, Buzzoni R, Celio L, Mazzaferro V, Bonfanti G, et al. Prognostic factors in patients affected by hepatocellular carcinoma treated with systemic chemotherapy: the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 1993; 4(6): 489-493.
 88. Moore D, Pazdur R. Systemic therapies for unresectable primary hepatic tumors. *J Surg Oncol Suppl* 1993; 3: 112-114.
 89. Ravoet C, Bleiberg H, Gerard B. Non-surgical treatment of hepatocarcinoma. *J Surg Oncol Suppl* 1993; 3: 104-111.

Carcinoma de la vesícula biliar y colelitiasis

A. MARINGHINI, R. PATTI, A. TERMINI

Clínica Médica de la Universidad y División de Medicina. Hospital V. Cervello. Palermo. Italia

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de la vesícula biliar es el quinto cáncer más común del tracto gastrointestinal (1). Pese a lo mucho que se ha escrito sobre este tema, la supervivencia de los enfermos con cáncer de vesícula biliar no ha cambiado en los últimos 80 años. La finalidad de este artículo es establecer si la ampliamente proclamada estrecha asociación entre el cáncer de vesícula biliar y los cálculos biliares puede ser confirmada a la luz de los nuevos informes de la literatura.

La noción de una relación causal entre cálculos biliares y carcinoma de la vesícula biliar se basa en las siguientes observaciones:

—Presencia de cálculos biliares en la inmensa mayoría de los enfermos con cáncer de vesícula biliar.

—Una relación hombre/mujer similar en enfermos con cáncer de vesícula biliar y en pacientes con colelitiasis.

—Similar frecuencia (70-80%) de cálculos biliares en hombres y mujeres con cálculos biliares, pese a la superior frecuencia de cálculos biliares en mujeres en la población general (2).

—Un descenso en la tasa de muertes por cáncer de vesícula biliar parece ocurrir simultáneamente al aumento en la frecuencia de colecistectomías (3).

PATOFISIOLOGÍA DEL CÁNCER DE LA VESÍCULA BILIAR EN LOS ENFERMOS CON CÁLCULOS BILIARES

Poco se conoce sobre la patofisiología del cáncer de vesícula biliar en los pacientes con cálculos biliares.

Pudiera simplemente ocurrir que la irritación crónica de la mucosa de la vesícula biliar por los cálculos seguida de reparación epitelial durante años llevara a la transformación maligna. Por otro lado, algunos componentes específicos de los cálculos o de la bilis podrían actuar como cocarcinógenos (4). Los posibles carcinógenos que han sido identificados incluyen elementos de los cálculos, tipos de bilis y ciertos carcinógenos químicos. A pesar de encontrarse esas asociaciones en humanos, no se ha encontrado un claro agente etiológico. La composición química de los cálculos puede estar relacionada con el desarrollo de cáncer de la vesícula biliar. Los ácidos biliares pueden actuar como cocarcinógenos, y presentan una similitud con el conocido carcinógeno metilcolantreno. Los estudios de Soloway y cols., que se centraron en la diferente composición de cálculos biliares y bilis en enfermos con cáncer de vesícula biliar, encontraron que en La Paz, Bolivia, la incidencia de cáncer de vesícula biliar era cinco veces mayor que en Philadelphia; en Bolivia sólo se encontraron cálculos de colesterol, mientras que en Philadelphia, el 27 de los pacientes con cálculos tenían cálculos pigmentados (5). Además, los cálculos en enfermos bolivianos contenían una mayor concentración de colesterol que los cálculos similares de los enfermos de Philadelphia. Los autores además encontraron anomalías en la bilis, incluyendo aumento de los ácidos biliares secundarios (desoxicólico y litocólico), aumento de los conjugados del ácido litocólico en los cálculos y un descenso de la sulfatación del ácido litocólico en bilis, que podrían predisponer a la formación de cálculos biliares, que, a su vez, podrían aumentar el potencial para el desarrollo del cáncer de vesícula biliar ya que el ácido glicolítico es un conocido cocarcinógeno (4).

Las anomalías en la composición de la bilis en los enfermos con cáncer de vesícula biliar podrían ser primarias o secundarias (5). Las posibles causas inclu-

yen diferencias genéticas en la síntesis hepática de los componentes biliares o de la función de la vesícula biliar, influencias dietéticas sobre la composición de los ácidos biliares y exposición ambiental o sobrecrecimiento bacteriano que alteran la composición de la bilis.

El mecanismo por el que la bilis anormal produce cáncer de la vesícula biliar es desconocido. Es posible que la interacción de una injuria mecánica por los cálculos y los ácidos biliares tóxicos pueda jugar un papel. Por otro lado, se ha propuesto que la mezcla de bilis y contenido gastrointestinal o jugo pancreático puede intervenir en el desarrollo del cáncer de la vesícula biliar. Además, las anomalías del conducto biliar común distal se han asociado con el cáncer de vesícula biliar (6,7). Nagata y cols. (6) encontraron un drenaje anómalo del conducto pancreático en el conducto biliar común en lugar del duodeno en 14 enfermos con cáncer de la vesícula biliar; la mayoría de esos pacientes tenían metaplasia extensa del epitelio de la vesícula biliar similar a la producida por las pancreatocolecistostomas experimentales en el perro. Esas observaciones han llevado a sugerir que un drenaje anómalo del conducto pancreático en el conducto biliar puede jugar un papel en la génesis del cáncer de la vesícula biliar.

Se han realizado numerosos intentos de producir cáncer de la vesícula biliar por medio de la implantación de sustancias en la vesícula. Entre ellas, destacan la implantación de cálculos biliares, suturas de seda, perlas de cristal con o sin radium, yeso, cera de abeja, lanolina, pizarra, ladrillo y perlas de colesterol (8,9). La mayoría de estas sustancias han originado sólo una proliferación de la mucosa e inflamación. Sin embargo, Kowalewski y Todd (10) encontraron que la combinación de perlas de colesterol insertadas en la vesícula biliar de hamsters y la administración oral de dimetilnitrosamina resultó en un aumento significativo en la aparición de cáncer de la vesícula biliar. Este hallazgo conduce a la conclusión de que las piedras de colesterol producen una irritación no específica de la mucosa biliar que potencia el desarrollo del cáncer.

Se han utilizado varios agentes de bien conocido potencial carcinogénico para producir cáncer de vesícula biliar en animales también mediante administración oral (11-15). Se han apreciado cambios neoplásicos con la administración oral aislada de dimetilnitrosamina y, de forma interesante, se ha observado también una tasa elevada de cáncer de vesícula biliar entre los trabajadores que tienen contacto con este agente en el proceso de manufacturado de la goma (16). El O-aminoazotolueno oral es capaz de originar cáncer de la vesícula biliar en perros (15), efecto que también se ha logrado mediante la administración de un insecticida en estos mismos animales (17). Por último, es llamativo que el metilcolantreno (químicamente relacionado con los ácidos biliares) produzca cáncer de la vesícula biliar en gatos, hamsters y perros (8,14). Sin embargo, ninguno de los constituyentes naturales de la bilis, o la bilis por sí misma, poseen efectos carcinogénicos.

RELACIONES EPIDEMIOLÓGICAS ENTRE CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR Y COLELITIASIS

Muchos autores coinciden en señalar que los cálculos biliares o la colecistitis crónica, o ambos, son importantes en la etiología del carcinoma de vesícula biliar (8,18-22). En las más importantes series publicadas, la frecuencia de cálculos biliares en el cáncer de vesícula es alta, habiéndose comunicado de hasta un 83% por Kirshbam y Kozoll (23), 64,3% en mujeres blancas y 48,7% en varones blancos de acuerdo con Lieber (24) y 79% según Derman y cols. (25). Estos datos fueron confirmados en 1972 por Maram y cols. en un estudio de población llevado a cabo en el condado de Olmstead (Minnesota) (26).

Por otro lado, se ha encontrado asimismo una estrecha asociación entre cálculos biliares y cáncer de la vesícula biliar en series autópsicas y quirúrgicas. Desafortunadamente, los estudios autópsicos se basan en poblaciones de pacientes altamente seleccionadas y la aparente asociación entre dos enfermedades puede verse afectada por los patrones de admisión de pacientes a un hospital particular. Además, los resultados de las series necrópsicas pueden estar artefactuados ya que sólo una fracción de los pacientes que mueren en un hospital son sometidos a autopsia. Por ello, Maram y cols. (26) concluyeron en su estudio que el alto porcentaje de cálculos biliares en pacientes con cáncer de la vesícula biliar y la similitud de la relación hombres/mujeres entre los pacientes con cáncer de la vesícula biliar y aquellos con coleditiasis apoyan la idea de que una de las enfermedades causa la otra o ambas tienen un origen común.

En un esfuerzo para evitar el sesgo de selección de los estudios necrópsicos o de los estudios de casos y controles retrospectivos, las relaciones entre cálculos biliares y cáncer de la vesícula biliar fueron investigados en un amplio estudio prospectivo llevado a cabo en Rochester, Minnesota (27).

Utilizando el sistema de conexiones de historias clínicas disponible en la población de Rochester, Minnesota, pudimos identificar 2.583 residentes que fueron diagnosticados de cálculos biliares entre 1950 y 1970. Para determinar la incidencia de cáncer de vesícula biliar, las historias clínicas ambulatorias y hospitalarias de esos pacientes fueron detenidamente monitorizadas en busca del desarrollo de posteriores cánceres. El riesgo de cáncer de la vesícula biliar en esta población de pacientes fue comparado con el riesgo esperado de acuerdo con la incidencia de cáncer en el condado de Olmstead (26). Esta investigación epidemiológica basada en la población pudo ser llevada a cabo en Rochester, Minnesota, debido a que el cuidado médico es virtualmente autosuficiente en la región y es proporcionado por tan sólo unas pocas instituciones. La mayoría de los tratamientos son realizados por la Clínica Mayo, que ha mantenido un sistema de historias clínicas común con sus dos mayores hospitales afiliados durante los últimos 75 años. Las historias clínicas de las otras instituciones médicas del área están contenidas en un índice y pueden ser asimismo revisadas. De esta manera, los detalles del cuidado médico proporcionado a los ciudadanos de

Rochester se encuentra disponible para estudio. El valor potencial de este sistema de datos ("The Rochester Epidemiology Project") para estudios basados en poblaciones ha sido previamente descrito (28).

Por medio de este banco de datos único, identificamos todos los 2.583 residentes de Rochester, Minnesota, que fueron diagnosticados de coleditiasis en el intervalo de 21 años comprendido entre el 1 de enero de 1950 y el 31 de diciembre de 1970. Para el diagnóstico de coleditiasis, usamos un sistema de puntuación que incluía criterios clínicos, radiológicos y patológicos.

La ocurrencia de cáncer fue identificada mediante una revisión de la historia clínica completa de cada paciente. La confirmación histológica del cáncer fue posible en todos los casos. Excluimos del análisis los pacientes que presentaron cáncer de la vesícula biliar demostrado en 10s15 días siguientes al diagnóstico de coleditiasis así como a aquellos otros con un seguimiento de menos de 16 días. Así, sólo los pacientes que fueron diagnosticados de cáncer 16 o más días después del descubrimiento de los cálculos biliares fueron incluidos en el análisis posterior de pacientes a riesgo de cáncer.

Para determinar la incidencia y el riesgo relativo de cáncer en este grupo de pacientes, los individuos fueron seguidos desde el día 16 tras el diagnóstico de coleditiasis hasta el momento de la última evaluación médica o hasta la muerte.

El seguimiento de los pacientes finalizaba en el momento de la colecistectomía para la determinación de la incidencia de cáncer de la vesícula biliar. La incidencia real de cáncer de la vesícula biliar se calculó dividiendo el número de pacientes con cáncer por el número de personas-año de seguimiento. El número de pacientes con cáncer de vesícula biliar esperado en el grupo fue calculado de acuerdo con las incidencias específicas de edad y sexo obtenidas de la población de Rochester (26). El riesgo relativo fue calculado dividiendo el número de pacientes en el grupo con cáncer de vesícula biliar por el número estimado de pacientes que debieran haber desarrollado estadísticamente dicho cáncer. Se calculó el intervalo de confianza 95% para el riesgo relativo asumiendo que la incidencia de cada tipo de cáncer en el grupo seguía una distribución de Poción. La significación estadística fue calculada evaluando cada uno de los intervalos de confianza 95%, reseñando si el valor 1 (no riesgo aumentado) estaba incluido o no en el intervalo. La distribución acumulativa de Poisson se utilizó para el cálculo de la potencia cuando la incidencia esperada fue baja (< 9) y la distribución del Chi-cuadrado acumulativo se utilizó para el resto de los cálculos. La incidencia acumulada de cáncer de vesícula biliar (1 menos la duración de la supervivencia libre de cáncer) se calculó también hasta 20 años después del diagnóstico de coleditiasis mediante el uso de métodos de tablas de supervivencia (29). La incidencia acumulada esperada se basó en las incidencias específicas de edad y sexo obtenidas de la población general. Las diferencias entre la duración de la supervivencia libre de cáncer real y la esperada fueron calculadas mediante el *long-rang test* (27).

La mediana de edad de los hombres y las mujeres en el momento del diagnóstico de la coleditiasis fue de 63 y 57 años respectivamente. En el momento del diagnóstico del cáncer, las medianas de edad variaban entre 80 (hombres, duración del seguimiento de 1.311 personas-años) y 72 (mujeres, duración del seguimiento de 4.321 personas-años).

La incidencia de cáncer de la vesícula biliar en el grupo fue significativamente mayor que la esperada para los hombres (153 comparado con 18 por 100.000 personas-años), pero no para las mujeres (69 comparado con 35 por 100.000 personas-años). En términos absolutos, la incidencia global de cáncer de la vesícula biliar en el grupo no fue muy impresionante, ya que sólo 5 personas desarrollaron cáncer de vesícula biliar entre las 2.583 seguidas por un tiempo mediano de 1,3 años. La incidencia acumulativa de cáncer de la vesícula biliar se estimó en 1% en los 20 años tras el diagnóstico inicial de coleditiasis en los individuos no sometidos a colecistectomía. Sin embargo, la incidencia real acumulada en hombres fue significativamente superior de lo esperado ($p < 0,01$).

El riesgo relativo de cáncer de vesícula biliar aumentó al menos 8 veces en los hombres ($p = 0,05$). El incremento del doble observado en las mujeres y del triple en la población global pudo haber ocurrido simplemente por azar (Tabla I).

TABLA I

CASOS ESPERADOS Y REALES DE CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR EN TODOS LOS RESIDENTES DE ROCHESTER, MINNESOTA, QUE TENÍAN UN DIAGNÓSTICO PREVIO DE COLELITIASIS ENTRE LOS AÑOS 1950 Y 1970				
	<i>Real</i>	<i>Esperado</i>	<i>Riesgo relativo</i>	<i>Intervalo de confianza 95%</i>
Hombres	2	0,2	8,3*	1,0 a 30,0
Mujeres	3	1,5	2,0	0,4 a 5,7
Total	5	1,8	2,8	0,9 a 6,6

* $p = 0,05$

La incidencia real de cáncer de vesícula biliar en enfermos con coleditiasis fue tan baja (9/10.000 personas-años) que nosotros no recomendamos el tratamiento de los cálculos biliares por colecistectomía o disolución para prevenir el desarrollo de cáncer de vesícula biliar.

Nuestras conclusiones coinciden con los resultados obtenidos por Ransohoff y Gracie en sus análisis cuantitativos sobre el manejo de los pacientes con cálculos sintomáticos (30).

CONCLUSIONES

Las evidencias epidemiológicas parecen demostrar que los cálculos biliares son un factor de riesgo para desarrollar cáncer de la vesícula biliar. Los pacientes con cálculos biliares tienen un riesgo tres veces aumen-

tado respecto a la población general de padecer cáncer de la vesícula biliar. La incidencia absoluta y el número total de pacientes que desarrollan cáncer de la vesícula biliar son bajos (5 de 2.583 tras una mediana de segui-

miento de 11 años), por lo que no recomendamos el tratamiento de los cálculos biliares mediante colecistectomía o disolución para prevenir el desarrollo de cáncer de vesícula biliar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverberg E, Lubera JA. Cancer Statistics 1989, CA 1989; 39.
2. Hart J, Modan B, Shani M. Cholelithiasis in the etiology of gallbladder neoplasm. *Lancet* 1971; 1: 1151-3.
3. Diehl AK, Beral V. Cholecystectomy and changing mortality from gallbladder cancer. *Lancet* 1981; 2: 187-9.
4. Albores-Saavedra J, Henson DE, eds. Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Atlas of tumor pathology 2nd series. Washington. Armed Forces institute of Pathology 1986.
5. Strom BL, Nelson WL, Henson DE, Albores-Saavedra J, Soloway RD. Carcinoma of the gallbladder. In: Cohen S, Soloway RD, eds. Gallstones. New York. Churchill Livingstone 1985; 275.
6. Nagata E, Sakai K, Kinoshita H, Kobayashi Y. The relation between carcinoma of the gallbladder and an anomalous connection between the choledochus and the pIncretic duct. *Ann Surg* 1985; 202: 182.
7. Misra SP, Gulati P, Thorat VK, Vij JC, Anand BS. Pancreaticobiliary ductal union in biliary diseases. An endoscopic retrograde cholangiopancreatographic study. *Gastroenterology* 1989; 202: 182.
8. Vaittinen E. Carcinoma of the gallbladder. A study of 390 cases diagnosed in Finland 1953-67. *Ann Chir Gynecol Fenn (Suppl)* 1970; 168: 1-81.
9. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 929-42.
10. Kowalewski K, Todd EF. Carcinoma of the gallbladder induced in hamster by insertion of cholesterol pellet and feeding dimethylnitrosamine. *J. Natl Cancer Inst* 1963; 30: 533-51.
11. Bevan G. Tumours of gallbladder. *Clin Gastroenterol* 1973; 2: 175-84.
12. Argus MF, Hoch-Ligeti C. Induction of malignant tumors in the guinea pig by oral administration of dimethylnitrosamine. *J Natl Cancer Inst* 1963; 30: 533-51.
13. Fortner JC. Carcinoma of the gallbladder; experimental induction of primary carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1955; 8: 689-700.
14. Fortner JG, Leffal LSD. Carcinoma of the gallbladder in dogs. *Cancer* 1961; 14: 1127-30.
15. Nelson AA, Woodard G. Tumors of the urinary bladder, gallbladder and liver in dogs fed o-aminoazotoluene or p-dimethylaminoazobenzene. *J Natl Cancer Inst* 1953, 13: 1497-1510.
16. Mancuso TF, Brennan MJ. Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder, bile ducts, and salivary glands in the rubber industry. *J Occup Med* 1970; 12: 333-41.
17. Sternberg SS, Popper H, Oser BL, Oser M. Gallbladder and bile duct adenocarcinoma in dogs after long term feeding of Aramite. *Cancer* 1960; 13: 780-9.
18. Brielle HA, Long WB, Paris LC. Gallbladder disease and cholecystectomy: experience with 1,500 patients managed in a community hospital. *Am Surg* 1969; 35: 218-22.
19. Gupta S, Udupa KN, Gupta S. Primary carcinoma of the gallbladder. A review of 328 cases. *J Surg Oncol* 1980; 14: 35-44.
20. McLauhlin CW Jr. Carcinoma of the gallbladder, an added hazard in untreated cholecystitis in older patients. *Surgery* 1964; 56: 757-9.
21. Prakash ATM, Sharma LK, Pandit PN. Primary carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 1975; 62: 33-6.
22. Shieh CJ, Dunn E, Standard JE. Primary carcinoma of the gallbladder; a review of 16 year experience at the Waterbury Hospital Health Center. *Cancer* 1981; 47: 996-1004.
23. Kirshbaum JD, Kozol DD. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile duct: a clinical and pathological study of 117 cases in 13,330 necropsies. *Surg Gynecol Obstet* 1941; 73: 740-754.
24. Liber MM. The incidence of gallstones and their correlation with other disease. *Ann Surg* 1952; 135: 394-405.
25. Derman H, Gerbarg DS, Kelly JH. Are gallstone and gallbladder carcinoma related? *JAMA* 1961; 176: 450-1.
26. Maram ES, Ludwig J, Kurland LT, Brian DD. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic biliary ducts in Rochester, Minnesota, 1935-1971. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 152-7.
27. Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ III, Hench VS, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. *Ann Int Med* 1987; 107: 30-5.
28. Kurland LT, Molgaard CA. The patient record in epidemiology. *Sci Am* 1981; 245: 54-63.
29. Kalbfleish JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York. John Wiley & Sons 1980; 143-62.
30. Ransohoff DF, Gracie WA. Management of patients with symptomatic gallstones: a quantitative analysis. *Am J Med* 1990; 88: 154-60.

Cirugía del cáncer de vías biliares

M. A. LÓPEZ-BOADO, L. FERNÁNDEZ-CRUZ

Servicio de Cirugía. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona

El cáncer de vías biliares es una neoplasia poco frecuente, de lento crecimiento y extensión local más que metastásica que aún, hoy en día, es de mal pronóstico, pese a los tratamientos radicales. La primera descripción publicada fue realizada por Musser (1) en 1889. En 1965, Klastkin (2) reportó 13 casos de neoplasias de la bifurcación del conducto hepático (vía biliar proximal, junto al hilio hepático) utilizándose desde entonces este nombre para designar los tumores que asientan en la vía biliar hiliar. Estos autores ya expusieron, por una parte, la dificultad para diferenciar los cánceres de la vía biliar intrahepática (en concreto los periféricos de los hiliares, como se expondrá más adelante) incluso durante la necropsia, y, por otra, su pobre pronóstico, ya que el diagnóstico suele ser tardío (3).

En la década de los ochenta, estas neoplasias se clasificaron según su lugar anatómico de origen en la vía biliar (4): las de tercio superior, por encima del conducto cístico, que constituían entre un 50 y un 80% de casos, las de tercio medio, desde el conducto cístico hasta el borde superior del duodeno, que constituían alrededor del 20% de casos y las de tercio inferior, desde el borde superior del duodeno hasta la ampolla de Vater, que constituían también un 20% de casos. Se describieron, así mismo, alrededor de un 10% de casos de origen difuso, a cuya rareza se une el aún más difícil manejo. Sin embargo, esta descripción anatómica es, a veces, ambigua, pues olvida o confunde las neoplasias que aparecen proximalmente a los conductos hepáticos mayores y no diferencia los distintos tipos de afectación de la vía biliar junto al hilio hepático (4). Algunos autores (5,6) afirman que existen diferencias en el manejo y en la supervivencia de estas neoplasias según su localización anatómica. Proponen, pues, una clasificación diferente: los carcinomas de la vía biliar intrahepática, que incluyen los periféricos y los hilia-

res y los de la vía biliar extrahepática, que incluyen los distales. Los periféricos son los situados en el interior del parénquima hepático y se originan en cualquier punto del árbol biliar hasta la segunda bifurcación; suponen menos del 10% de tumores hepáticos primarios y sus características y manejo se parecen a los del carcinoma hepatocelular. Los hiliares, en cambio, son los situados entre la segunda bifurcación del árbol biliar y la confluencia biliar (unión del conducto hepático derecho y del izquierdo para formar el conducto hepático común) y son los conocidos como tumores de Klastkin (2). Los tumores hiliares se clasifican en cuatro tipos básicos (Fig. 1) según Bismuth y Corlette (7): tipo I, situados en la confluencia, pero con comunica-

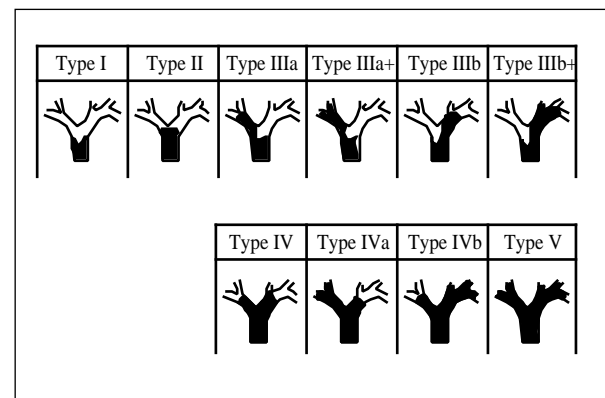


Fig. 1. Clasificación de las neoplasias de la vía biliar (colangiocarcinoma hiliar) según Bismuth y Corlette (7), modificada por Madariaga y cols. (5).

(7) Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet 1975; 140: 170-8.

(5) Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Irish W, Starzl TE. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. Ann Surg 1998; 227: 70-9.

ción entre ambos conductos hepáticos; tipo II, también situados en la confluencia, pero sin comunicación con ambos conductos hepáticos; tipo III, igualmente situados en la confluencia, pero con afectación de alguno de los dos conductos hepáticos (tipo IIIa, del derecho y tipo IIIb del izquierdo) y tipo IV, en que se afectan ambos conductos hepáticos. Esta clasificación fue posteriormente modificada y ampliada por Madariaga y cols. (5) basándose en criterios ecográficos, angiográficos y operatorios (Fig. 1). Asimismo, los colangiocarcinomas periféricos e hiliares también se clasifican (8,9) según su estadio TNM (Tablas I y II). Los tumores distales son los que se originan en cualquier punto del colédoco desde la confluencia de ambos hepáticos hasta la ampolla de Vater. Las neoplasias de colédoco terminal y las de la ampolla de Vater (ampulomas) son de clínica y manejo semejante a los cánceres de cabeza de páncreas.

TABLA I

COLANGIOCARCINOMAS HILIARES:
CLASIFICACIÓN pTNM

Estadio 0	TIS	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1	N1, N2	M0
	T2	N1, N2	M0
Estadio IV-A	T3	Cualquier N	M0
Estadio IV-B	Cualquier T	Cualquier N	M1

TIS = Carcinoma *in situ*; T1 = invasión de la capa mucosa o de la capa muscular; T2 = invasión del tejido conectivo perimuscular; T3 = invasión de estructuras adyacentes: hígado, páncreas, duodeno, vesícula, colon, estómago; N1 = adenopatías del conducto cístico, pericoledocales y/o del hilio hepático; N2 = adenopatías peripancreáticas, periduodenales, periportales, celíacas, mesentéricas superiores y/o pancreaticoduodenales posteriores; M1 = metástasis a distancia.

TABLA II

COLANGIOCARCINOMAS PERIFÉRICOS:
CLASIFICACIÓN pTNM

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1, N0	M0
Estadio IV-A	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV-B	Cualquier T	Cualquier N	M1

T1 = tumor solitario de ≤ 2 cm, sin invasión vascular; T2 = tumor solitario de ≤ 2 cm, con invasión vascular; múltiple, de un lóbulo, ≤ 2 cm, sin invasión vascular; T3 = tumor solitario, de > 2 cm, con invasión vascular; múltiple, de un lóbulo, > 2 cm, con o sin invasión vascular; T4 = múltiple, > 2 cm, invasión de una rama portal mayor o de las venas hepáticas; N1 = adenopatías regionales; M1 = metástasis a distancia.

La incidencia anual de cáncer de vías biliares es de alrededor de 1 caso por cada 100.000 habitantes en USA (10), aunque esta incidencia es mayor entre los indios nativos de USA y en países como Israel, Japón y China (11). Su frecuencia aumenta con la edad, con una media de aparición de 60-65 años, pero si se asocia a patología quística biliar o a colitis ulcerosa, tienden a presentarse dos décadas antes. Predomina, muy discretamente, entre las mujeres (6). Histológicamente en más del 95% de casos son adenocarcinomas, también llamados colangiocarcinomas (6), siendo el resto de estirpe escamosa, mixtos o indiferenciados (12). Según sus características macroscópicas, se clasifican en papilares, nodulares o estenosantes (13). El papilar es el de mejor pronóstico y su localización más frecuente es el colédoco distal. El patrón nodular predomina en el tercio medio y los esclerosantes son los de peor pronóstico, dándose habitualmente en el tercio proximal e intrahepáticos, provocando una intensa reacción fibroblástica que produce adherencias a estructuras vecinas y fibrosis perivascular. Las células neoplásicas crecen en la submucosa y tienden a afectar longitudinalmente amplias áreas de los conductos biliares, que, al tener una importante red linfática, provocan frecuentes y precoces metástasis en los ganglios linfáticos regionales (las metástasis a distancia son raras). La difusión linfática se produce, al principio, hacia los ganglios císticos y del colédoco, para, posteriormente, afectarse los ganglios pancreaticoduodenales, celíacos y aórticos. Tiene especial importancia para que el cirujano obtenga un borde de resección libre de neoplasia, la capacidad de crecimiento subepitelial de las células neoplásicas a distancia del tumor macroscópicamente visible, lo cual impediría su resección completa (14).

La clínica de estas neoplasias tiene muy poca utilidad para el diagnóstico por ser de presentación tardía. El signo principal es la ictericia, que se da en más del 90% de casos (15); puede ser fluctuante por obstrucción incompleta de la vía biliar o puede faltar si sólo se obstruye un segmento hepático. Otras manifestaciones clínicas son muy inespecíficas y se relacionan con la ictericia (prurito, coluria, acolia) o con el síndrome tóxico neoplásico (adelgazamiento, astenia, anorexia); puede también referirse dolor abdominal. La colangitis no se da con frecuencia, alrededor de un 36% de casos (16), siendo los gérmenes más frecuentes *E. coli*, *Klebsiella* y ciertos *Streptococos*, pero a menudo se desarrolla tras manipulación biliar por técnicas endoscópicas o percutáneas, tanto diagnósticas como terapéuticas (3), por lo que debe realizarse profilaxis antibiótica antes de estos procedimientos. Según la localización de la neoplasia, la clínica varía (6,17-19). Los colangiocarcinomas periféricos intrahepáticos debutan, hasta en un 70% de casos, con dolor abdominal y, en ocasiones, adelgazamiento. En fases avanzadas, puede aparecer la ictericia. Ello se debe a que se afectan los canalículos biliares del lóbulo izquierdo o los del derecho, siendo menos frecuente la obstrucción bilateral, salvo en casos avanzados, en que se produce hipertrofia del lóbulo hepático no afectado y atrofia del afectado (más de un 20% de casos) (3) lo que puede provocar una modificación anatómica que despla-

ce la vena porta a una situación más superficial, aumentando las posibilidades de ser lesionada durante la disección quirúrgica (20). Los colangiocarcinomas hiliares (de la confluencia biliar o tumores de Klatskin) y los distales, debutan con ictericia casi siempre (> 90% casos), siendo menos frecuente el dolor abdominal y el adelgazamiento. En el caso de los distales, si se afecta el colédoco (zona distal al conducto cístico), puede dilatarse la vesícula y hacerse palpable, pero no especialmente dolorosa, lo que se conoce como signo de Courvoisier (que la distingue de un hidrops vesicular, que es una forma clínica de colecistitis, en que sí existe dolor).

Desde el punto de vista bioquímico, se producen las manifestaciones de la colestasis en el laboratorio. Probablemente, pues, el parámetro más sensible es la elevación de fosfatasa alcalina (21) y de la gamma-GT como enzimas marcadores de colestasis. El aumento de bilirrubina cuando existe ictericia, es a expensas de la total (bilirrubina libre y conjugada). Los indicadores de lesión hepatocelular (transaminasas AST y ALT) se elevan moderadamente.

Existen diversos marcadores tumorales elevados, especialmente el CEA y el CA 19-9, que pueden aumentar en sangre el doble y hasta diez veces, respectivamente (22), así como en bilis, aunque sus niveles no son proporcionales al estadio del tumor. Otros marcadores relacionados son el CA 50, mutaciones en los oncogenes K-ras (ocurren en el 60-70% de casos) y C-erb y mutaciones en genes supresores como el p53, el DPC4 o el MKK4 (3). Sin embargo, todos estos marcadores bioquímicos no son útiles para el diagnóstico, que se basa fundamentalmente en la imagen, aunque en ocasiones sólo se confirma con la histología de una punción-aspiración biliar o de una biopsia peroperatoria, lo cual, además, permite el diagnóstico diferencial entre una colangiocarcinoma difuso y una colangitis esclerosante. Además del diagnóstico etiológico, es importante delimitar la extensión y el nivel de obstrucción, así como la presencia de metástasis, con objeto de establecer la estrategia terapéutica adecuada (12).

La ecografía abdominal es la primera exploración a realizar en un paciente con ictericia: confirma la dilatación de vía biliar si la sospecha es una ictericia obstructiva, informa sobre el nivel de la obstrucción y puede ofrecer datos sobre la etiología, la extensión tumoral y la afectación vascular, aunque muy ocasionalmente los da sobre la invasión ganglionar y la existencia de pequeñas metástasis hepáticas o peritoneales (3). Los colangiocarcinomas suelen ser ecográficamente isoecoicos respecto al parénquima hepático y, con menor frecuencia, hipoeicoicos y muy ocasionalmente, hipereicoicos (23). La ecografía-Doppler (24) y la ecografía endoscópica, así como la ecografía endovascular intraportal, pueden aportar muchos datos sobre la afectación del hilio hepático, de estructuras vecinas y del grado de invasión vascular con precisión similar a la angiografía (25).

La colangiografía es la prueba de elección para localizar el nivel de obstrucción y establecer su extensión intraductal, pero da menos información sobre la etiología (26). Puede realizarse por punción transparietohepática, aprovechando la dilatación de la vía biliar e

informa de la zona proximal a la obstrucción. Permite además la introducción de catéteres para el drenaje biliar percutáneo o bien colocación de endoprótesis de tipo *stent*. Si la colangiografía se realiza por canulación endoscópica del colédoco (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) muestra la zona distal a la obstrucción sobre la que habitualmente no se manipulará tanto quirúrgicamente; visualiza la ampolla de Vater directamente ayudando al diagnóstico diferencial de la ictericia y permite la realización de biopsias. También posibilita la colocación de endoprótesis para drenaje biliar interno, que tienen el riesgo de colangitis ascendente si no se drena adecuadamente la vía biliar durante la exploración. La colangiopancreatografía por resonancia magnética, aúna las ventajas de la colangiografía y de la RNM. Puede definir exactamente, y sin ser invasiva, la anatomía ductal biliopancreática (27). Por último, la colangiografía debe realizarse peroperatoriamente, generalmente canulando el conducto cístico tras la colecistectomía o bien por punción directa de la vía biliar, dando información adicional *in situ* sobre la neoplasia.

La tomografía axial computarizada (TAC) es complementaria a la ecografía, pero detecta, con mayor precisión que ésta, masas en el hilio hepático o atrofias lobares segmentarias, la relación entre el lóbulo caudado y un tumor hilar y la diseminación extrahepática local y a distancia. El uso de contraste radiológico mejora la definición tumoral y la visualización portal y de los conductos biliares, siendo característico de los colangiocarcinomas retener contraste, por lo que las imágenes retardadas son, ocasionalmente, la única forma de detectarlos (28). La TAC helicoidal mejora la sensibilidad de la TAC convencional con lo que se detectan tumores de menor tamaño y mejora la definición de la vascularización.

La resonancia nuclear magnética (RNM) visualiza mejor la estructura interna de los tumores hepáticos y su relación vascular especialmente portal sin usar medios de contraste, aunque los datos no son específicos del colangiocarcinoma (29). Todo ello es de gran ayuda en la evaluación de la resecabilidad.

La angiografía detecta la invasión de la vena porta o la de la arteria hepática, siendo más rentable en los colangiocarcinomas hiliares, aunque hoy en día no es tan imprescindible al existir la ecografía-Doppler, la RNM y la TAC helicoidal.

El diagnóstico histológico no es imprescindible si el paciente va a ser explorado quirúrgicamente o si no es candidato a cirugía (3). La citología biliar se puede obtener mediante técnicas percutáneas o endoscópicas. También puede realizarse una biopsia mediante un colodocoscopia laparoscópica introducido a través de una vía de colangiografía.

Múltiples enfermedades pueden plantear un diagnóstico diferencial con el cáncer de vía biliar (30) como dilataciones congénitas de la vía biliar, estenosis no neoplásicas de múltiples etiologías, infestaciones por ciertos microorganismos (*Clonorchis Sinensis*, *Ascaris Lumbricoides*) y tumores benignos y malignos. Son de especial difícil diagnóstico diferencial las neoplasias de vesícula que invaden el conducto hepático común y aquellos

tumores primarios o metastásicos cercanos al hilio, así como la colangitis esclerosante (3).

El tratamiento de elección de las neoplasias de vía biliar sigue siendo la cirugía, al ser la que ofrece una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida en los casos paliativos. Sin embargo, con intención resectiva, es sólo aplicable en una tercera parte de casos (31). Por tanto, es fundamental la valoración de la reseccabilidad, para lo cual deben tenerse en cuenta los factores relacionados con el paciente o valoración preoperatoria y los factores relacionados directamente con el tumor tanto pre como intraoperatorios.

Los pacientes afectados de una neoplasia de vía biliar suelen ser de edad relativamente avanzada y presentan una ictericia generalmente intensa, progresiva y de bastante tiempo de evolución. Todo ello, unido al síndrome tóxico producido por la propia neoplasia, implica alteraciones funcionales más o menos severas, preferentemente en la función hepática y renal (los pacientes con colestasis padecen un trastorno de la función renal y en la redistribución de líquidos) y, con menos frecuencia, en la función respiratoria y cardíaca. Tienen, además, una alteración en su estado nutricional. Diversos estudios (32,33) concluyen que cifras de albuminemia < 2,5 g/dl, de bilirrubinemia > 10 mg/dl y anemia (hemoglobina < 10 g/dl) se correlacionan significativamente con una mayor mortalidad postoperatoria. Por tanto, todos estos factores deben tenerse en cuenta al plantear la intervención quirúrgica.

En general, el diagnóstico de extensión de estos pacientes se realiza con la TAC, la angiografía y ecografía-Doppler y la colangiografía, preferentemente endoscópica, con lo que se da una idea del tamaño del tumor, de su localización y extensión local y hacia el parénquima hepático, del grado de afectación de la vía y de los vasos (vena porta, arteria hepática y ocasionalmente de la vena cava inferior), de la atrofia hepática y de la diseminación a distancia. Con todo ello, se evalúa su reseccabilidad, teniendo, pues, en cuenta los siguientes criterios de irreseccabilidad (3):

—Diseminación biliar intrahepática bilateral extensa o bien multifocal.

—Invasión bilateral de ambas ramas de la vena porta o de la arteria hepática. (la invasión de la porta o de la arteria hepática ipsilateral no contraindica, por sí sola, la resección potencialmente curativa).

—Invasión vascular de un lóbulo hepático con compromiso colangiográfico contralateral que haga imposible conservar un segmento vascularizado del hígado con una resección completa del tumor.

—Diseminación extrahepática a distancia.

La elección de una modalidad terapéutica concreta viene dada por el cumplimiento de uno de los dos objetivos básicos, pero distintos, de la terapéutica: por una parte la extirpación completa del tumor, pues constituye la única posibilidad de supervivencia a medio plazo, y, por otra, la restauración del flujo biliar, lo cual es, a menudo, el único objetivo alcanzable. La terapéutica ideal combina ambos objetivos (34) basándose en su capacidad para resolver la ictericia especialmente mediante la resección tumoral, manteniendo una función

hepática correcta y una buena calidad de vida durante el mayor tiempo posible, lo que dependerá del estado general del paciente y de la función hepática residual.

Las opciones terapéuticas básicas siguen siendo cinco (12): resección tumoral asociada o no a hepatectomía parcial, drenaje transtumoral, drenaje biliar extratumoral y tratamiento adyuvante con radio o quimioterapia.

En cuanto al drenaje biliar preoperatorio existe controversia, pues aunque mejora bioquímicamente la colestasis y la función hepática, la manipulación preoperatoria de la vía favorece la colangitis y los drenajes transtumorales provocan una reacción inflamatoria periductal a medio plazo que dificulta la disección quirúrgica hiliar y la valoración quirúrgica de reseccabilidad (32,35,36). Parece, con todo, útil el drenaje biliar colocado durante la colangiografía percutánea que permite disminuir la bilirrubina por debajo de 5 mg/dl, con lo que se mejora la función hepática y renal, pero deberá plantearse la cirugía con cierta rapidez para evitar las complicaciones antes descritas (3). Este drenaje biliar preoperatorio es muy útil en hepatectomías mayores con exéresis tumoral, pues los catéteres servirán de guías en la intervención para localizar los conductos biliares y el tumor y facilitar la colocación de prótesis biliares en casos paliativos (3).

Las técnicas de resección potencialmente curativas dependen de la localización del tumor y de su grado de invasión: hiliar o tumor de Klatskin, periférico o distal.

En cuanto a los tumores de Klatskin, hoy en día alrededor de un 20%, tras la evaluación preoperatoria, se considerarán irresecables o con diversos antecedentes patológicos generales que contraindiquen la cirugía (37,38). En el resto (aproximadamente un 80%), deberá intentarse la exploración quirúrgica, ya que en hasta un 55% será posible la resección y en el resto, cirugía paliativa (37,39-41). En la mayoría de casos para realizar una cirugía curativa (obtener unos márgenes de resección libres de tumor) a la resección biliar debe asociarse una hepatectomía reglada y, por la proximidad del lóbulo caudado hepático (o segmento I o lóbulo de Spiegel) a la zona del hilio, deberá asociarse su resección (5,42). Todo ello aumenta significativamente la morbi-mortalidad (43). Además, estos tumores suelen recidivar localmente en el hilio hepático, quizás a partir de células neoplásicas persistentes en los linfáticos y tejido perineural del área gastroduodenal, por lo que habrá que asociar una linfadenectomía de este área (3).

Según la clasificación de Bismuth y Corlette, modificada por Madariaga y cols. (Fig. 1) en los colangiomas hiliares tipo I se recomienda (3,44), antes de la intervención, realizar una colangiografía transparietohepática para colocar dos catéteres transtumorales, bilaterales, a través de cada uno de los dos hepáticos, derecho e izquierdo, para disminuir la colestasis y la renal; una vez mejoren ambas, se intervendrá efectuándose la resección del tumor, englobando la vía biliar proximal con reconstrucción mediante hepaticoyeyunostomía bilateral (bien por separado de cada hepático, bien en su desembocadura común), utilizando los caté-

teres colocados preoperatoriamente en cada conducto hepático como fiadores para colocar *stents* de material del tipo de *silastic* (que provoca menor reacción a cuerpo extraño), canulándolos y sacándolos al exterior por contraaberturas. A todo ello se asocia una linfadenectomía del hilio hepático y una colecistectomía (para evitar una colecistitis aguda por obstrucción del cístico por el *stent* biliar). La reconstrucción del tránsito entérico se realiza con un asa en Y de Roux de unos 60 cm de largo, preferentemente retrocólica.

En los colangiocarcinomas hiliares tipo II se recomienda la resección de la vía biliar proximal con resección del lóbulo caudado, acompañada con frecuencia de una ampliación de la resección hepática, generalmente de los segmentos IV y V, reconstruyéndose mediante una hepaticoyeyunostomía bilateral en Y de Roux y *stents* biliares transhepáticos de *silastic*. El procedimiento es por tanto, similar al de los colangiocarcinomas hiliares tipo I, asociándose una hepatectomía parcial reglada.

En los colangiocarcinomas hiliares tipos III, IV y V a la resección tumoral de la vía biliar proximal, se asocia una hepatectomía ipsilateral, reconstruyéndose con una hepaticoyeyunostomía unilateral ipsilateral en Y de Roux y también un "stent" biliar transhepático de *silastic*. Lógicamente, siempre deben dejarse márgenes de resección libres de tumor, lo cual puede obligar a ampliar la hepatectomía. El conducto hepático no afectado por el tumor, se intuba con otro *stent*, exteriorizándose por contraabertura y realizándose luego la anastomosis hepaticoyeyunal.

Respecto al papel del trasplante hepático en el colangiocarcinoma hiliar, no existe una postura clara, pues parece que la supervivencia a los 5 años es similar a los resecaos (45). Dado que hoy en día son pocos los pacientes potencialmente curables en los que no es posible una resección completa, la indicación de trasplante no es tan evidente.

En cuanto a los colangiocarcinomas periféricos (es decir, intrahepáticos), su cirugía es similar a la de los tumores hepáticos mediante hepatectomías regladas. Estos tumores suelen diagnosticarse en fases más avanzadas, por lo que sólo una quinta parte son resecaos y, de éstos, en alrededor del 70% será posible una resección curativa (46). En este tipo de tumor, no está indicado el trasplante hepático.

En los colangiocarcinomas de la vía biliar distal (por debajo de la confluencia de ambos hepáticos) se recomienda resecao la vía y reconstruirla mediante hepaticoyeyunostomía bilateral en Y de Roux.

El colangiocarcinoma de colédoco terminal se trata quirúrgicamente como las neoplasias de cabeza de páncreas y las periampulares: duodenopancreatectomía generalmente con preservación pilórica.

La cirugía paliativa parece ser que ofrece una mejor calidad de vida e incluso mejor supervivencia que los tratamientos endoscópicos y percutáneos y que la quimioterapia y radioterapia en aquéllos pacientes en que se considera que la neoplasia es irresecao (37,38,47). Como técnicas quirúrgicas paliativas más útiles, se proponen, en los colangiocarcinomas hiliares, una

hepaticoyeyunostomía en Y de Roux junto con *stent* transtumoral de *silastic* o, en los casos en que sea imposible la dilatación transtumoral y no pueda colocarse un *stent*, es factible realizar un *by-pass* del segmento hepático III (en lóbulo hepático izquierdo) a los conductos hepáticos izquierdos, es decir, descompresión a través del segmento III del conducto hepático izquierdo por encima del tumor. En los colangiocarcinomas distales como cirugía paliativa, puede realizarse una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux y asociarse una esplenicectomía (sección de los nervios espláncnicos) en el mismo acto quirúrgico, bien quirúrgica, bien con alcohol al 50%, con lo que puede mejorar significativamente el dolor posterior de la fase terminal de la enfermedad.

En los pacientes en los que se contraíndica la cirugía, bien por su estado general bien por la evaluación tumoral preoperatoria sobre su tamaño y extensión, existe la posibilidad de paliar la colestasis mediante drenajes biliares internos y prótesis biliares. Los drenajes externos se usan cada vez menos y han sido sustituidos por los internos (12), pues aquéllos precisan cuidados diarios por ser de difícil higiene y son una puerta de entrada de gérmenes infecciosos. Como drenajes internos se colocan catéteres transtumorales mediante colangiografía por punción percutánea transparietohepática, pudiéndose utilizar endoprótesis de *stent* convencionales o bien metálicas expandibles que tienen mayor diámetro y, por tanto, drenan más eficazmente, aunque no se han demostrado diferencias significativas entre ambos tipos de endoprótesis (48). Recientemente han aparecido otras endoprótesis metálicas recubiertas de poliuretano, que, parece ser, evita el crecimiento tumoral dentro de la prótesis (49).

También pueden colocarse endoprótesis mediante colangiografía retrógrada endoscópica que además permiten la dilatación de la vía mediante balón o mediante dilatadores progresivos. Las complicaciones de la colocación de endoprótesis son bacteriemias y colangitis, hemorragias, perforaciones biliares o duodenales, pancreatitis aguda, oclusiones por crecimiento tumoral y migraciones de la prótesis.

La terapia adyuvante en las neoplasias de vía biliar tiene poca utilidad, aunque debido a la baja frecuencia de estos tumores no ha podido ser bien analizada. La radioterapia puede administrarse externa o intratumoral con guías de iridio 192 (50) pero no ha modificado la supervivencia en pacientes con resección curativa y sólo ha conseguido resultados parciales en los casos paliativos (3). La experiencia con quimioterapia es similar, con escasos resultados reproducibles, siendo la más usada el 5-fluorouracilo junto con cisplatino (51), sin haber tampoco demostrado un aumento claramente significativo en la supervivencia.

La supervivencia promedio de las neoplasias de vía biliar es de unos 22 meses tras resección con intención curativa. La proporción de pacientes vivos según las series más actuales (5,17,32,40,43) ha aumentado moderadamente en la década de los noventa, siendo al año entre el 67-80%, a los tres años, entre el 41 y el 60% y a los 5 años, entre el 26 y el 44%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Musser JH. Primary cancer of the gallblader and bile ducts. *Boston Med Surg* 1889; 121: 581.
2. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965; 38: 241-56.
3. Lozoya R, Margarit C. Tumores de las vías biliares. En: *Trasplante hepático y cirugía hepato-bilio-pancreática*. Margarit C. y cols. Drug Farma. Págs.: 293-302. Madrid, 2000.
4. Langer JC, Langer B, Taylor BR, et al. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: results of an aggressive surgical approach. *Surgery* 1985; 98: 752-8.
5. Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S, et al. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. *Ann Surg* 1998; 227: 70-9.
6. Okuda K, Kubo Y, Okazaki N, et al. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma: a study of 57 autopsy proven cases. *Cancer* 1997; 39: 232-46.
7. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 170-8.
8. Intrahepatic bile ducts. En: *Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, eds. American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 89-91.*
9. Extrahepatic bile ducts. En: *Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, eds. American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 99-103.*
10. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review: 1970-1990. NIH publications n° 93-2789. Bethesda, MD; National Cancer Institute, 1993.
11. Hsing AW, Gao YT, Devesa SS, et al. Rising incidence of biliary tract cancers in Shangai, Chian. *Int J Cancer (USA)* 1998; 75 (3): 368-70.
12. Longmire WP Jr., McArthur MS, Bastounis EA, et al. Carcinoma of the extrahepatic biliary tract. *Ann Surg* 1973; 178: 333-45.
13. Weimbren K, Mutum SS. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *J Pathol* 1983; 139: 217-38.
14. López-Boado MA, Calabuig R, Fernández-Cruz L. Cirugía del cáncer de vías biliares. *Rev Cáncer (Madrid)* 1993; 7: 42-6.
15. Andersson A, Bergdahl L, Van der Linden W. Malignant tumours of the extrahepatic bile ducts. *Surgery* 1977; 81: 198-202.
16. Keigley Mr. Microorganisms in bile: a preventable cause of sepsis after biliary surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1977; 59: 328-34.
17. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463-73.
18. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, et al. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 36-70.
19. Berdah SV, Delpero JR, García S, et al. A western surgical experience of peripheral cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 1517.
20. Hadjis NS, Carr D, Blenkharn JI, et al. Expectant management of patients with unilateral hepatic duct stricture and liver atrophy. *Gut* 1986; 27: 1223-7.
21. Zeman R, Taylor KJW, Burrell MI, et al. Ultrasound demonstration of anicteric dilatation of the biliary tree. *Radiology* 1980; 134: 689-92.
22. Lee CS. Differences in c-fos gene product expression in cancers of the gallblader and biliary tract. *Pathol Int (Australia)* 1996; 46: 771-6.
23. Hann LE, Greatrex KV, Bach AM, et al. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonography findings. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 985-9.
24. Tomiyama T, Ueno N, Tano S, et al. Assessment of right hepatic artery involvement in patients with biliary tract cancer using color Doppler ultrasonography. *J Clin Ultrasound (USA)* 1997; 25: 317-23.
25. Kaneko T, Nakao A, Nomoto S, et al. Intraportal endovascular ultrasonography for assessment of vascular invasion by biliary tract cancer. *Gastrointest Endosc (USA)* 1998; 47 (1): 33-41.
26. Low VH. Retrograde cholangiography of malignant biliary strictures: spectrum of appearances and pitfalls. *Abdom Imaging (USA)* 1997; 22: 421-5.
27. Feldman DR, Kulling DP, Kay CL, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a novel approach to the evaluation of suspected pancreaticobiliary neoplasms. *Ann Surg Oncol (USA)* 1997; 4: 634-8.
28. Lacomis JM, Baron RL, Oliver HL 3rd, Nalesnik MA, Federle MP. Cholangiocarcinoma: delayed CT contrast enhancement patterns. *Radiology* 1997; 203: 98-104.
29. Fan ZM, Yamashita Y, Harada M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: spin-echo and contrast-enhanced dynamic MR imagin. *Am J Roentgen* 1993; 161: 313-7.
30. Yeo CJ, Pitt HA, Cameron JL. Bile duct carcinoma: outcome, prognosis, and follow up. En: *Terblanche J (ed.) Hepatobiliary malignancy: its multidisciplinary management* Londres, Inglaterra; Edward Arnold; 1994: 400.
31. Redd DN Jr, Vitale GC, Martin R, et al. Bile duct carcinoma: trends in treatment in the nineties. *Am Surg* 2000; 66: 711-4.
32. Su CH, Tsay SH, Wu CC, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1996; 223: 384-9.
33. Shirahatti RG, Alphonso N, Joshi RM, Prasad KV, Wagle PK. Palliative surgery in malignant obstructive jaundice: prognostic indicators of early mortality. *J R Coll Surg Edinb (England)* 1997; 42 (4): 238-43.
34. Dennison AR, Baer HU, Stain SC, Blumgart LH. Tumours of the bile duct. *Current Practice in Surgery* 1991; 3: 228-34.
35. McPherson GAD, Benjamin IS, Hodgson HJF, Bowley NB, Allison DJ, Blumgart LH. Preoperative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984; 71: 371-5.
36. Karsten TM, Davids PHP, van Gullik TM, et al. Effect of biliary endoprotheses on the extrahepatic bile ducts in relation to subsequent operation of the biliary tract. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 343-52.
37. Nordbak IH, Pitt HA, Coleman J, et al. Unresectable hilar cholangiocarcinoma: percutaneous versus operative palliation. *Surgery* 1994; 115: 597-603.
38. Lai EC, Chu KM, Lo Cy, et al. Choice of palliation for malignant hilar obstruction. *Ann Surg* 1992; 163: 208-13.
39. Reding R, Buard JL, Lebeau A, Launois B. Surgical management in 552 carcinomas of the extrahepatic bile ducts (gallblader and periampullar tumors excluded): results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1991; 213: 236-41.
40. Sugiura Y, Nakamura S, Iida S, et al. Extensive resections of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct: a cooperative study of the Keio bile duct cancer study group. *Surgery* 1994; 115: 445-51.
41. Launois B, Terblanche J, Lakehal M, et al. Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival. *Ann Surg* 1999; 230: 266-75.
42. Nimura Y, Hayakawa N, Kamira J, et al. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* 1990; 14: 535-44.
43. Todoroki T, Kawamoto T, Koike N, et al. Radical resection of hilar bile duct carcinoma and predictors of survival. *Br J Surg* 2000; 87: 306-13.
44. Escartín A, Doyle H, Madariaga JR. Colangiocarcinomas hiliares y periféricos. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 580-91.
45. Ringe B, Weimann A, Tusch G, Pichlmayer R. Resection versus transplantation for malignancy of liver and bile duct. En: *Wanebo HJ, ed. Surgery for gastrointestinal cancer: a multidisciplinary approach*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997: 513.
46. Schlinker RT, Nagorney DM, Van Heerden JA, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical aspects, pathology and treatment. *HPB Surg* 1992; 95:102-11.

47. Padillo FJ, Varo E, Membrives A, et al. Tumores de la confluencia hepática: resultados y calidad de vida según el tipo de tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 85: 107-13.
48. L'Hermine C, Ernst O, Delamazure O, Sergent G, Hennequin C. Percutaneous biliary prostheses. Type of material and indications. *J Radiol (France)* 1996; 77 (12): 1175-82.
49. Shim CS, Lee YH, Cho YD, et al. Preliminary results of a new covered biliary metal stent for malignant biliary obstruction. *Endoscopy (Germany)* 1998; 30: 345-50.
50. Iwasaki Y, Todoroki T, Fukao K, Ohara K, Okamura T, Nishimura A. The role of intraoperative radiation therapy in the treatment of bile duct cancer. *World J Surg* 1988; 12: 91-8.
51. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol (Netherlands)* 1998; 9: 653-6.

Carcinoma del sistema biliar

T. A. RICH

Departamento de Radioterapia Clínica. Universidad de Texas. Centro de Cáncer M.D. Anderson. Houston. Texas. EE.UU.

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos del sistema biliar (vesícula biliar y conductos intra y extra-hepáticos) son difíciles de tratar. El uso de "quimiorradiación" es relativamente nuevo. En este artículo revisamos los fracasos y los resultados empleando quimioterapia o radioterapia solas así como también resultados preliminares empleando simultáneamente quimioterapia e irradiación externa. La adición de irradiación intraluminal insertando fuentes radioactivas en tubos de drenaje y el empleo intraoperatorio con electrones ofrece promesas de mejorar el control del tumor en enfermos seleccionados.

ASPECTOS CLÍNICOS

Los cánceres del sistema biliar no se diagnostican tempranamente y por lo tanto las opciones quirúrgicas son limitadas y las supervivencias son pobres. La incidencia de esta enfermedad es del 0,01 al 0,45% en la población en general; incidentalmente se detectan un 1% en pacientes sometidos a cirugía del sistema biliar. La mayoría de tumores son adenocarcinomas esclerosantes localizados en la porción proximal del canal común biliar, hepático o en la confluencia de los canales hepáticos (Tabla I), con más frecuencia en el tercio superior del sistema biliar.

El diagnóstico definitivo se establece usualmente por laparotomía. Aunque preoperatoriamente, el colangiograma, la tomografía computarizada, y la resonancia magnética nos ayudan a establecer un diagnóstico, determinar la extensión de la enfermedad y posibilidad

de resección. El diagnóstico puede confirmarse por biopsia por aguja guiada mediante el TAC. Existen también medios endoscópicos para aliviar la ictericia empleando drenaje por intervención reduciendo la necesidad de cirugía en enfermos con tumores avanzados e irresecables.

EXTENSIÓN TUMORAL Y RAZONES DE FRACASO

El tumor usualmente se propaga por extensión directa, submucosa, o linfática o a lo largo del sistema biliar y también por invasión directa de las zonas adyacentes. Las metástasis regionales pueden ocurrir en un 40% de los enfermos. La resecabilidad del tumor primario varía de un 47% para los tumores proximales al 71% para los distales (Tabla I). La insecabilidad en la mayoría de los casos es causada por invasión tumoral del hígado, del

TABLA I
SUPERVIVENCIA POR LOCALIZACIÓN

	<i>Localización</i>			
	<i>Proximal</i>	<i>Medial</i>	<i>Distal</i>	<i>Múltiple</i>
Distribución	50%	25%	20%	< 5%
Resecable	47%	67%	71%	
No resecable	53%	33%	29%	
Mortalidad	23%	0%	10%	
Supervivencia media	8,9 M	10,1 M	21,1 M	
Supervivencia a los 5 años	0%	12%	28%	

páncreas, o de los vasos portales. Enfermos cuyo tumor fue resecado, pueden presentar tumor microscópico o macroscópico en el campo a causa de las limitaciones anatómicas que impiden una resección total. Otros enfermos también están a riesgo de difusión por la manipulación del tumor durante la resección (peritoneo o cicatriz).

Los factores importantes para predecir el fracaso locorregional son la presencia de propagación transmural, el tamaño del tumor con independencia del grado de diferenciación, invasión de los linfáticos perineurales y microvascular. Como ejemplo, un paciente con tumor limitado a la pared de los conductos biliares tiene un 36% de incidencia de fracaso local comparado con un 64% cuando el tumor presenta extensión transmural. Menos de un 10 al 15 % de enfermos desarrollan metástasis distantes con anterioridad a la recidiva local.

La supervivencia de los enfermos con extensión tumoral extrahepática solamente biopsiada o tratados con drenaje es de 2,5 meses. La supervivencia media puede aumentar a 24 meses si han sido tratados quirúrgicamente con intento curativo y varía según sea el tumor proximal o distal. Los enfermos con tumores distales pueden sobrevivir en un 30% a los 5 años comparado con un 0% para los proximales.

QUIMIOTERAPIA SOLA

El empleo de una droga produce respuesta objetivas en un 10 al 20%. La combinación de droga empleando 5-Fluoromacilo más agentes alquilantes (nitrosureas, y antimetabolitos), no ha producido resultados mejores. En el momento actual en nuestro hospital se está estudiando el empleo de mitomicina "C" sola o en combinación con 5-FU administrada intravenosamente. La administración de mitomicina y 5-FU por vía intraarterial hepática está produciendo respuestas en un 63% de pacientes.

Esta ruta permite administrar dosis más altas directamente a la zona tumoral. Los efectos sistémicos se han reducido. El 5-FU ha sido administrado en combinación con dosis altas de Leucovorín y se ha demostrado una respuesta completa en 48 %, comparado con sólo un 11% para el 5-FU para tumores del tracto colérectal metastáticos al hígado pero dicha respuesta no se ha observado en cánceres del tracto biliar. La combinación de agentes sistémicos y por vía intraarterial (infusión continua con 5-FU) pueden producir una respuesta clínica parcial que justifique otras pruebas.

Floxuridina (FudR), (un análogo de 5-FU) produce los mismos efectos antimetabólicos y es también sinérgico con el ácido folínico (FA) (13). El FudR es la droga preferida para la infusión hepática arterial por su vida media corta y su alta extracción hepática, resultando en una concentración 400 veces mayor. En enfermos seleccionados con tumores proximales y en aquellos con extensión directa al hígado, esta droga debe tenerse en cuenta para más investigaciones.

El uso de FudR por vía arterial hepática está actualmente en evaluación (Fase I y II) en el Centro de Cáncer M.D. Anderson. La combinación de FudR y FA fue empleada en 12 enfermos con metástasis hepáticas de

tumores colérectales y se demostró remisión parcial en 7 enfermos y una respuesta menor en 2 pacientes. La toxicidad fue primariamente hepatobiliar, dosis-dependiente, manifestándose por la elevación de las enzimas hepáticas y esclerosis limitada a los canales biliares proximales. Se piensa que el daño ductal fue secundario a la concentración alta de FudR en la arteria hepática causando una microangiopatía que condujo a isquemia, necrosis y fibrosis de los canales proximales irrigados por la arteria hepática. A causa de esta toxicidad específica observada con esta droga cuando se administra por la arteria hepática, su combinación con radioterapia tiene que llevarse a cabo con extrema cautela.

RADIOTERAPIA SOLA

Dosis moderadas de radioterapia (45 a 55 Gy) han sido administradas a tumores irrecesables del tracto biliar lográndose una supervivencia media de 10 a 12 meses. Esta supervivencia es solamente marginal comparado con 8 a 9 meses de supervivencia para enfermos tratados sin radioterapia. Los tres métodos empleados para aumentar la dosis al tumor son: a) Por vía externa empleando campos múltiples o rotación (17); b) Irradiación endoluminal con alambres radioactivos (5,18), y c) Radioterapia intraoperatoria con electrones (5,19-21).

Los enfermos con grandes tumores infiltrantes presentan un gran desafío terapéutico ya que dosis curativas en exceso de 65 Gy son muy difíciles de administrar a esta región sin causar una morbilidad excesiva. En el Centro de Cáncer M.D. Anderson hemos empleado una técnica con 4 campos dirigidos a la porta hepática administrando una dosis de 45 Gy, seguido de un campo reducido con rotación de arco con una dosis adicional de 15 a 20 Gy al volumen tumoral primario. Estos enfermos habían sido sometidos a un desvío quirúrgico sin catéteres transcutáneos. Estos campos permiten la administración de una dosis alta al tumor estando solamente a riesgo una parte pequeña del duodeno. El empleo transcutáneo de catéteres se ha reservado para la irradiación endoluminal. En algunos casos, después de un desvío quirúrgico, éste no es anatómicamente posible. El uso de campos externos ha reducido las complicaciones sépticas al evitar la inserción de un cuerpo extraño en el tracto biliar.

Para aquellos enfermos con un tubo externo de drenaje, la combinación de campos externos más irradiación endoluminal se puede también llevar a cabo. Lo común en los Estados Unidos es comenzar con irradiación externa para obtener regresión tumoral y así lograr una distribución mejor de dosis con la irradiación endoluminal.

En contraste, el grupo del *King's College* de Londres, Inglaterra, ha reportado el uso de irradiación endoluminal con iridio "192" para tratar paliativamente enfermos considerados avanzados para una cirugía radical. En esta serie, la dosis endoluminal ha sido de 15 a 35 Gy en combinación con irradiación externa (usualmente de 45 a 50 Gy) o 50 a 60 Gy cuando se empleó sola. Los puntos de referencia de dosis se cal-

culan de 0,5 a 1,0 cm. Las dosis nominales por vía externa única son de 60 a 70 Gy al centro tumoral aunque la extensión tumoral se extienda al hígado. La tolerancia del intestino es pequeña y se limita la dosis alta a un volumen pequeño alrededor del catéter. La supervivencia media en enfermos tratados por el método endoluminal, con o sin irradiación externa, es de 15 a 18 meses. Algunos reportes de enfermos seleccionados demuestran supervivencias más largas, de 3 a 4 años; sin embargo, la mayoría de enfermos continúan fallando localmente. Las complicaciones con la irradiación endoluminal han sido relacionadas principalmente con colangitis, que ocurre en casi todos los pacientes. Colangitis séptica seguida de muerte ocurre en menos de un 15% gracias a la eficacia de los antibióticos. El empleo profiláctico de antibióticos está limitado ya que la flora que coloniza el trayecto del catéter puede hacerse resistente.

Con frecuencia en pacientes con evidencia colangiográfica de un canal patente se ha retirado el catéter para disminuir la oportunidad de sepsis, y para reducir la incomodidad del drenaje externo.

El uso de la irradiación endoluminal continúa siendo un método atractivo de irradiar paliativamente el tracto biliar, particularmente en enfermos con tumor irresecable. Su empleo como "Sobreimpresión" en nuestra experiencia, no ha dado los resultados esperados y todos los enfermos tratados con irradiación endoluminal en el M.D. Anderson han fracasado regionalmente. En la actualidad investigamos el uso de altas dosis con iridium-192 con un selector HDR de la Compañía Nucletron, Columbia, MD.

Empleamos un fraccionamiento de 3 a 4 Gy por día en 5 días. Este fraccionamiento añadido a la distribución favorable de dosis con la irradiación endoluminal puede disminuir más tarde la incidencia de duodenitis.

Otra técnica empleada para la sobreimpresión en los cánceres del tracto biliar es la irradiación intraoperatoria con electrones. Esta técnica teóricamente puede mejorar la distribución de dosis al concentrar directamente la dosis en el volumen tumoral, disminuyendo la irradiación del hígado, duodeno y estómago, desplazando durante la cirugía.

Todoroki empleó 25 a 30 Gy con EB-IORT en tumores biliares y reportó una supervivencia media de 10 meses. Abe y cols. también han obtenido resultados semejantes empleando 25 a 40 Gy EB-IORT. En América del Norte en contraste, una combinación de EB-IORT ha sido administrada durante la laparotomía precediendo la irradiación externa. La Clínica Mayo ha reportado dos enfermos que recibieron 15 a 20 Gy con electrones de 9 y 15 MeV. Ambos pacientes están vivos y sin evidencia clínica de enfermedad 23 y 6 meses después de dicho tratamiento. Una serie más grande fue reportada por Deziel et al., del "Rush-Presbyterian, St. Luke's Medical Center" en Chicago, en donde trataron nueve enfermos con tumores avanzados proximales empleando EB-IORT. Los enfermos considerados para IORT tenían tumor residual macroscópico o enfermedad microscópica limitada a la región porto-hepática o en el hígado adyacente.

El tamaño del campo es de 7 a 10 cm. de diámetro y la dosis de IORT de 10 a 22 Gy. Cinco enfermos recibieron irradiación externa adicional. Un análisis de los enfermos tratados con EB-IORT fue llevado a cabo con grupos concurrentes tratados sin irradiación o con irradiación externa con o sin iridium "192" endoluminal.

Se encontró una mejoría significativa en supervivencia media en aquellos enfermos que recibieron altas dosis de irradiación, independientemente de la técnica empleada comparado con los que no recibieron irradiación (11 a 13 meses comparado con 4,6 meses, respectivamente). Se observaron complicaciones en todos los grupos incluso duodenitis en aquellos pacientes tratados con EB-IORT. Trombosis de la vena porta y fibrosis se observó en un paciente tratado con EB-IORT. Estos datos preliminares empleando EB-IORT para cáncer del tracto biliar hacen pensar que dicho tratamiento puede ser útil si puede mejorar el control local comparado con métodos costosos y más convencionales.

QUIMIOIRRADIACIÓN

Los informes anteriores reportando éxito con quimioirradiación empleando bolus intravenoso con 5-FU como radiosensitizante son puramente anecdóticos. Es difícil demostrar una mejoría significativa en supervivencia, pero las series son pequeñas y la quimioterapia no ha sido estudiada adecuadamente.

En varios informes, el bolus con 5-FU solo o combinado con mitomicina y adriamicina han sido administrados concomitantemente con radioterapia pero no hay datos suficientes que demuestren una supervivencia más alta comparado con los que no recibieron quimioterapia.

En el Centro de Cáncer M.D. Anderson hemos empleado bolus con 5-FU o infusión continua de 5-FU, usualmente combinados con radioterapia radical (60 a 65 Gy), en 29 enfermos con cáncer de las vías biliares. Las historias de enfermos tratados con radioterapia sola, antes de 1985, fueron revisadas y sirvieron como control histórico. 62 enfermos fueron tratados entre 1957 y 1988, con una edad media de 60 años. 26 eran hombres y 36 eran mujeres. El tumor estaba localizado en la zona proximal del canal biliar en 20; en otros 20 en la zona distal del canal biliar, y en la vesícula biliar en 20; en 2 pacientes la localización era indeterminada. El tumor primario fue localizado en la puerta portal hepática en un 68%. Había extensión directa al hígado en un 20% y extensión a otros órganos o estructuras adyacentes en 11%. A la mayoría de pacientes se les practicó cirugía dejando tumor residual antes de iniciar la radioterapia; un 16% no tenían tumor residual después de la cirugía. Las dosis totales con irradiación externa fueron de menos de 50 Gy en 35 pacientes y más de 50 Gy en 27 enfermos. En los últimos 4 años, el tratamiento ha consistido en quimioirradiación con la adición de 5-FU durante la irradiación externa. Empleamos el bolus de 5-FU en seis enfermos e infusión continua en 23 enfermos.

La dosis media de 5-FU fue de 2,75 gramos en 3 días para los tratados con bolus y 15,5 gramos en 29 días

para los tratados con infusión continua de 5-FU (dosis de 300 mg/m² 24 horas/5-7 días por semana). Las dosis medias de irradiación para los pacientes con bolus y los tratados con infusión continua fue 44,0 Gy y 54,2 Gy, respectivamente. Se administró la irradiación en fracciones de 1,8 a 2,0 Gy/S días por semana. Se les implantó un catéter endoluminal a cinco enfermos después de la 5-FU quimioirradiación.

La supervivencia media fue de 8,5 meses para los 62 enfermos. Se observó una mejoría significativa en supervivencia en los 10 enfermos cuyo tumor había sido extirpado por completo comparado con los 49 enfermos con tumor residual después de cirugía. Se observó también una mejor supervivencia media para el grupo tratado con quimioterapia comparado con aquellos tratados con radioterapia sola (24 meses comparado con 5 meses). Aunque la supervivencia media mejoró para el grupo tratado con quimioirradiación, la supervivencia actuarial a 36 meses fue la misma que para aquellos pacientes tratados con radioterapia sola. Es necesario un seguimiento más largo para determinar si hay alguna mejora en el grupo tratado con 5-FU (quimioirradiación). La toxicidad en los pacientes tratados con quimioirradiación incluye un aumento de síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, náusea y vómito) así como también complicaciones no relacionadas con el tracto gastrointestinal (mucositis y síndrome "mano/pie").

Las complicaciones agudas han sido fácilmente manejadas con antieméticos y anticolinérgicos en la mayoría de los enfermos. Se requirió la suspensión de la quimioterapia en menos de un 20% de pacientes. Complicaciones tardías han sido observadas en ocho enfermos consistiendo en hemorragia duodenal, la mayoría secundaria a la irradiación. Colangitis séptica ocurrió en cinco enfermos (Tabla II).

POSIBILIDADES FUTURAS

Algunas series informan que la radioterapia parece mejorar la supervivencia media en enfermos con cáncer

TABLA II

SUPERVIVENCIAS POR TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

<i>Técnica de Irradiación</i>	<i>Supervivencia media en meses</i>
Externa sola	4,4-11
Externa más endoluminal	16-18
Endoluminal sol	16 (Media)
Externa más EB + IORT	16
Externa más (5-FU concomitante en infusión)	23

de las vías biliares comparado con aquellos tratados con "bypass" únicamente. Aunque los datos son insuficientes para demostrar una relación dosis-respuesta generalmente se cree que dosis totales más altas administradas adecuadamente, resultarán en una mejor supervivencia media. Para enfermos con márgenes microscópicos positivos, el empleo rutinario de irradiación postoperatoria externa puede resultar en una mejor supervivencia. Por el contrario, el enfermo con tumor residual macroscópico debe tratarse con dosis más altas sea con irradiación externa solamente con campos reducidos o técnicas especializadas, si se dispone de ellas. La adición rutinaria de quimioterapia concomitante sistémica con irradiación parece mejorar la supervivencia media. El método mejor para la administración de las drogas y la mejor combinación de drogas debe estudiarse de forma prospectiva (estudios en Fase I y II).

AGRADECIMIENTOS

El autor da las gracias al Doctor Luis Delclos-Soler por su ayuda en la traducción de este artículo al castellano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moertal CG. The Gallbladder. In: Holland JF, Frei E (ed). Cancer Medicine. Lea and Febiger. Philadelphia 1973; 1547-51.
2. Sako K, Seitzinger GI, Gasside E. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Surgery 1957; 41: 416-37.
3. Nagorney DM, McPherson GAD. Carcinoma of the Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. Semin Oncol 1988; 15 (2): 106-15.
4. MacDonald JS, Gunderson LL, Adson MA. Cancer of the Hepatobiliary System. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncol. JB Lippincott. Philadelphia 1982; 590-615.
5. Buskirk SJ, Gunderson LL, Adson MA et al. Analysis of failure following curative irradiation of gallbladder and extrahepatic bile duct carcinoma. Int J Radiat Oncology Biol Phys 1984; 10: 2013-23.
6. Chitwood WR Jr, Meyers WC, Heaston DK et al. Diagnosis and Treatment of primary extrahepatic bile duct tumors. Am J Surg 1982; 143: 99-106.
7. Evander A, Fredlund P, Hoevels J et al. Evaluation of aggressive surgery for carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Ann Surg 1980; 191(1): 23-9.
8. Beazley RM, Hadjis N, Benjamin IS et al. Clinicopathological aspects of high bile duct cancer. Ann Surg 1981; 194 (4): 447-55.
9. Tompkins RK, Thomas D et al. Prognostic factors in bile duct carcinoma: Analysis of 96 cases. Ann Surg 1981; 194 (4): 447-55.
10. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. Cancer 1984; 54: 965-9.
11. Smith GW, Bukowski RM, Hewlett JS et al. Hepatic artery infusion of 5-fluorouracil and mitomycin C in cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. Cancer 1984; 54: 1513-6.

12. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y et al. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5 (10): 1559-65.
13. Ensminger WD, Rosowsky A, Raso V et al. A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 5-Fluorouracil. *Cancer Res* 1978; 38: 3784-92.
14. Patt Y. Personal communication 1989.
15. Mittal B, Deutsch M, Iwatsuki S. Primary cancers of extrahepatic biliary passages. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 413-7.
16. Kopelson G, Galdabini J, Warshaw AL et al. Patterns of failure after curative surgery for extra-hepatic biliary tract carcinoma: Implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 413-7.
17. Rich TA. Treatment Planning for Tumors of the Gastrointestinal Tract. In: BR Paliwal, ML Griem (eds). *Syllabus: A Categorical Course in Radiation Therapy Treatment Planning*. RSNA Division of Editorial and Publishing Services. Oak Brook. IL 1986; 47-55.
18. Johnson DW, Safai C, Goffinet DR. Malignant obstructive jaundice: Treatment with external-beam and intracavitary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 411-6.
19. Todoroki T, Iwasaki Y, Okamura T et al. Intraoperative radiotherapy for advanced carcinoma of the biliary system. *Cancer* 1980; 46: 2179-84.
20. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 863-8.
21. Deziel DJ, Kiel KD, Kramer TS et al. Intraoperative radiation therapy in biliary tract cancer. *Am Surg* 1988; 54: 402-7.
22. Nunnerley HB. Interventional radiology and internal radiotherapy for bile duct tumors. In: Preece PE, Cuschieri A, Rosin RD (eds). *Cancer of the Bile Ducts and Pancreas*. WB Saunders. Philadelphia 1989; 93.
23. Rich TA, Ajani J, Goudeau P et al. High dose radiotherapy with protracted Venour 5-fluorouracil "radiosensitization" for advanced gastrointestinal cancer. (Abstract). In: *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1987; 6: 79.