

# Colangiocarcinoma hiliar (tumor de Klatskin)

ABORDAJE RADIOLÓGICO: DIAGNÓSTICO, ESTADIAJE Y DRENAJE DE LA VÍA BILIAR *pág. 106* ABORDAJE ENDOSCÓPICO: DIAGNÓSTICO, ESTADIAJE Y DRENAJE DE LA VÍA BILIAR *pág. 113* TRATAMIENTO QUIRÚRGICO *pág. 120*

## Puntos clave

Aunque la etiología del colangiocarcinoma hiliar es incierta, se han identificado una serie de factores de riesgo que incrementan significativamente el riesgo de desarrollar este tipo de tumor.

La colangiocarcinogénesis se considera un proceso multifactorial que involucra factores dependientes del huésped y ambientales.

Los enfermos con colangitis esclerosante primaria presentan un riesgo incrementado de desarrollar un colangiocarcinoma. A diferencia del colangiocarcinoma esporádico, los originados en el contexto de la colangitis esclerosante primaria se presentan a una edad más temprana y presentan una mayor tasa de multifocalidad.

Estudios epidemiológicos, experimentales y de casos y controles han demostrado una asociación entre la infestación biliar por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* y el desarrollo de colangiocarcinoma hiliar.

Las enfermedades quísticas hepatobiliares, la hepatolitiasis, las infecciones crónicas por virus hepatotropos, la cirrosis hepática y diversos tóxicos y fármacos se han asociado con un incremento en el riesgo de colangiocarcinoma.

## Etiopatogenia y clasificación

JAVIER FERNÁNDEZ CASTROAGUDÍN, ESTHER MOLINA PÉREZ  
Y MANUEL BUSTAMANTE MONTALVO

Unidad de Trasplantes Abdominales. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

El colangiocarcinoma es un tumor relativamente infrecuente, con una incidencia estimada de 0,5-1 casos/100.000 habitantes<sup>1</sup>. Se diagnostica preferentemente entre la sexta y la séptima décadas de la vida, con un discreto predominio del sexo masculino<sup>2-4</sup>. Constituye menos del 10% de las neoplasias primarias hepatobiliares. Aunque puede originarse a cualquier nivel de las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas, su localización más frecuente, entre el 60 y el 70%, radica en la bifurcación del conducto hepático (colangiocarcinoma hiliar o tumor de Klatskin)<sup>5,6</sup>.

### Etiopatogenia

Aunque la etiología del colangiocarcinoma es incierta, se ha sugerido que la inflamación crónica del árbol biliar o la exposición a agentes tóxicos concentrados en la bilis pueden conducir a un incremento en la actividad mitótica y a daños en el ADN de las células del epitelio biliar, con la consiguiente transformación maligna. La hipótesis del daño en el ADN se ve reforzada por el hallazgo de una serie de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores<sup>7</sup>. En un estudio reciente, el 100% de las muestras obtenidas de colangiocarcinomas resecados mostró positividad para el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA)<sup>8</sup>. Se detectaron expresiones anómalas del gen supresor p53 en el 37-94% de los casos<sup>8,9</sup>, mientras que en el 21-100% se identificaron expresiones anormales del proto-oncogen *K-ras*<sup>10</sup>. Adicionalmente, se han hallado mutaciones de *K-ras* y p53 en la bilis y el jugo pancreático de enfermos afectados de colangiocarcinoma<sup>9,11</sup>. Se han identificado mutaciones puntuales que promueven la metilación del promotor de p16<sup>INK4a</sup> y p14<sup>ARF</sup> en colangiocarcinomas asociados a colangitis esclerosante primaria (CEP)<sup>12</sup>. Finalmente, otros

marcadores moleculares se encuentran en fase de investigación, como factores de crecimiento, aneuploidías del ADN, morfometría nuclear y pérdida de heterocigosidad de microsatélites<sup>9</sup>. Aunque la mayoría de los colangiocarcinomas diagnosticados en Occidente son esporádicos, sin identificación de la causa subyacente, existe un espectro de causas que se han invocado como predisponentes al desarrollo de un colangiocarcinoma, incluyendo enfermedades adquiridas (CEP, colelitiasis), congénitas (enfermedades quísticas hepatobiliares), infecciosas (enfermedades parasitarias de la vía biliar, colangitis recurrentes, hepatitis virales) y tóxicas. Los factores etiopatogénicos del colangiocarcinoma hiliar se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Factores de riesgo para el desarrollo de colangiocarcinoma

<b>Enfermedades adquiridas</b>
Colangitis esclerosante primaria
Litiasis biliar intrahepática
<b>Enfermedades congénitas</b>
Enfermedades fibroquísticas hepatobiliares
<b>Enfermedades infecciosas</b>
Enfermedades parasitarias de las vías biliares
Colangitis recurrentes
Virus hepatotropos
<b>Tóxicos</b>
Thorotrast
Dioxinas
Nitrosaminas
Tabaco
Metildopa
Isoniazida
Asbestos
Anticonceptivos orales
<b>Otras</b>
Papilomatosis biliar
Adenomas de conductos biliares
Cirrosis hepática

## Lectura rápida



La etiología del colangiocarcinoma hiliar o tumor de Klatzkin es incierta. No obstante, se ha sugerido que la inflamación crónica del árbol biliar o la exposición a agentes tóxicos concentrados en la bilis pueden conducir a un incremento en la actividad mitótica y a daños en el ADN de las células del epitelio biliar, con la consiguiente transformación maligna.

La colangiocarcinogénesis estaría constituida por un proceso multifactorial en el que se imbricarían factores genéticos del huésped -que condicionarían una respuesta anómala a determinadas toxinas ambientales- y factores ambientales (xenobióticos con potencial carcinógeno, parásitos, colangitis de repetición), conduciendo a la lesión del epitelio biliar, daños en el ADN y, finalmente, la transformación maligna.

Aunque la mayor parte de los colangiocarcinomas hiliares diagnosticados en Occidente son esporádicos, se dispone de evidencia basada en estudios experimentales, epidemiológicos y de casos y controles que demuestra la existencia de una serie de factores de riesgo predisponentes al desarrollo de un colangiocarcinoma. Estos incluyen enfermedades adquiridas (colangitis esclerosante primaria, colelitiasis, cirrosis hepática), congénitas (enfermedades quísticas hepatobiliares), infecciosas (enfermedades parasitarias de la vía biliar, colangitis recurrentes, hepatitis virales) y tóxicas (nitrosaminas, dioxinas, asbestos y fármacos).



La colangiocarcinogénesis se ha interpretado como un proceso multifactorial en el que se verían involucrados factores genéticos del huésped y factores ambientales. Se ha propuesto que ciertos polimorfismos genéticos en las enzimas del citocromo p450 y las proteínas transportadoras de sales biliares impedirían un adecuado control de las toxinas ambientales o xenobióticos por parte del sistema hepatobiliar. El desarrollo final del colangiocarcinoma precisaría, no obstante, de un "segundo impacto" (infecciones parasitarias, colangitis recurrente, inflamación crónica, etc.) para la exposición de un epitelio biliar "predisuesto" (mutaciones en enzimas reparadoras de ADN y factores de crecimiento, defectos en oncogenes, genes supresores y genes controladores del ciclo celular y apoptosis) a los xenobióticos con el consiguiente daño celular y del ADN y, finalmente, la transformación maligna<sup>13,14</sup>.

### Colangitis esclerosante primaria

La CEP es una enfermedad hepática crónica de tipo colestático, de etiología presumiblemente autoinmune, caracterizada por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibrosantes del árbol biliar intrahepático y extrahepático. Estos conducen a la aparición de estenosis y dilataciones irregulares y segmentarias de los conductos biliares, pudiendo progresar hacia la obliteración biliar con desaparición de los conductos biliares intrahepáticos y el desarrollo de cirrosis<sup>15</sup>. La CEP se asocia a enfermedad inflamatoria intestinal crónica, principalmente colitis ulcerosa, en el 70-80% de los casos. Por el contrario, solo el 5% de los enfermos con colitis ulcerosa tiene una CEP, o la presentará en el curso evolutivo de su enfermedad<sup>16,17</sup>.

Se ha demostrado que los enfermos con CEP presentan un riesgo incrementado de desarrollar un colangiocarcinoma, y que esta enfermedad constituye la entidad predisponente para este cáncer más común en Occidente. Aunque la incidencia global no se ha determinado exactamente, se estima que el 6-14% de los pacientes con CEP desarrollará un colangiocarcinoma<sup>18-20</sup>. Sin embargo, este porcentaje puede alcanzar el 30-42% en estudios necrópsicos<sup>21,22</sup>. En el 9-35% de los pacientes trasplantados por CEP se detecta un colangiocarcinoma en la pieza de hepatectomía, situación que ensombrece el pronóstico de la enfermedad debido a la posibilidad de recurrencia tumoral postrasplante<sup>23-25</sup>.

A diferencia de los colangiocarcinomas esporádicos, los desarrollados en el seno de la CEP presentan un riesgo incrementado de enfermedad multifocal a lo largo del árbol biliar intrahepático y extrahepático, lo que dificulta el abordaje quirúrgico<sup>26</sup>. Asimismo, tienden a presentarse más tempranamente, entre la tercera y la quinta décadas de la vida. Aproximadamente

un tercio de los enfermos con colangiocarcinoma en el contexto de una CEP es diagnosticado en los primeros dos años desde el diagnóstico de la enfermedad colestática, pero el riesgo de carcinogénesis parece ser independiente del tiempo de evolución de la enfermedad<sup>19,27</sup>. Asimismo, no se ha demostrado relación entre el riesgo de colangiocarcinoma y la presencia, extensión y gravedad de la colitis ulcerosa asociada a la CEP<sup>19,22</sup>.

### Infecciones parasitarias de las vías biliares

Existe evidencia de una asociación patogénica entre el colangiocarcinoma y la infestación por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*<sup>28</sup>, que se puede producir tras la ingesta de pescado insuficientemente cocinado que contenga parásitos adultos, los cuales depositan sus huevos en el árbol biliar. La inflamación y la obstrucción biliar crónicas conducen a la formación de estenosis, hiperplasia ductal, producción local de óxido nítrico, lesiones en el ADN y, finalmente, al desarrollo del cáncer<sup>29</sup>.

La relación patogénica entre la infestación biliar y el colangiocarcinoma proviene de datos epidemiológicos y de estudios de casos y controles, en su mayor parte obtenidos en el Sureste Asiático, donde el colangiocarcinoma presenta una elevada prevalencia. Se estima que 7 millones de personas se encuentran infestadas por *O. viverrini* en Tailandia, presentando este país la tasa de colangiocarcinoma más alta del mundo, con 87 casos por 100.000 habitantes<sup>30,31</sup>. Estudios experimentales han mostrado, asimismo, la transformación maligna del epitelio biliar en hámsters infestados con *O. viverrini*, sobre todo si son alimentados con nitrosaminas, las cuales pueden constituir un cofactor en la colangiocarcinogénesis<sup>32</sup>.

### Enfermedades fibroquísticas hepatobiliares

Las enfermedades fibroquísticas hepatobiliares (síndrome de Caroli, fibrosis hepática congénita, quistes de colédoco) presentan un riesgo incrementado de colangiocarcinoma estimado en un 10-15% a partir de la segunda década de la vida, con una edad media de presentación de 34 años. La prevalencia global de colangiocarcinoma en pacientes con quistes no tratados hasta la edad adulta alcanza el 28-30%<sup>33-35</sup>.

Aunque el mecanismo carcinogénico no está claro, se ha atribuido a la inflamación crónica, la activación de ácidos biliares y la desconjugación de carcinógenos secundarios al estasis biliar y al reflujo intrabiliar de secreciones pancreáticas<sup>36,37</sup>.

### Litiasis biliar intrahepática

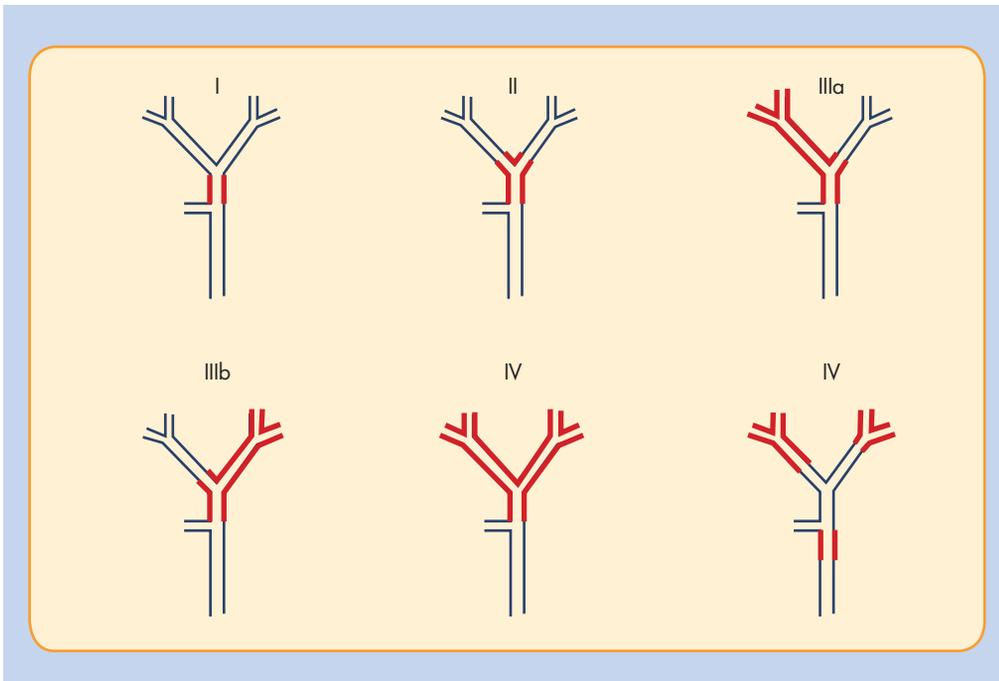
Aunque se identifica colelitiasis en el 30% de los enfermos con colangiocarcinoma y existe una relación patogénica entre el carcinoma de

## Lectura rápida



Los enfermos con colangitis esclerosante primaria presentan un riesgo incrementado de desarrollar un colangiocarcinoma en el curso clínico de la enfermedad. A diferencia de los colangiocarcinomas esporádicos, los desarrollados en el seno de la colangitis esclerosante primaria presentan un riesgo incrementado de enfermedad multifocal y tienden a presentarse más tempranamente, entre la tercera y la quinta décadas de la vida.

Los tumores de Klatskin se han clasificado a partir de la extensión de la afectación de los ductos biliares (clasificación de Bismuth) en tipo I (tumores que afectan al conducto hepático común distalmente a la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo); tipo II (tumores que alcanzan la confluencia pero no afectan a ninguno de los conductos hepáticos); tipo III (tumores que afectan al conducto hepático común y el conducto hepático derecho -IIIa- o izquierdo -IIIb-) y tipo IV (tumores que afectan al conducto hepático común y a ambos conductos hepáticos derecho e izquierdo, o bien aquellos que son multifocales).



**Figura 1.** Clasificación según Bismuth-Corlette de la afectación de la vía biliar por el colangiocarcinoma hiliar o tumor de Klatskin.

vesícula biliar y la colecistolitiasis, la asociación entre la litiasis de la vía biliar extrahepática y el desarrollo de colangiocarcinoma hiliar no está clara. Sin embargo, la enfermedad litiasica biliar crónica (hepatolitiasis, colangiohepatitis oriental, colangiohepatitis piogénica recurrente), común en los países asiáticos, presenta un riesgo incrementado de neoplasias del epitelio biliar, sobre todo de colangiocarcinoma intrahepático periférico<sup>38,39</sup>. Las consecuencias de los cálculos son la obstrucción ductal, el estasis biliar, las infecciones bacterianas con colangitis recurrente y la formación de estenosis, que conducen a inflamación crónica y a la malignización ulterior<sup>13</sup>.

### Infecciones

Varios estudios de casos y controles han mostrado una asociación entre la infección por los virus de la hepatitis B y C (VHC) y el desarrollo de colangiocarcinoma<sup>40,41</sup>. Un estudio prospectivo japonés estimó el riesgo de colangiocarcinoma en pacientes con cirrosis por VHC en el 3,5% a los 10 años, 1.000 veces superior al de la población general<sup>42</sup>. La cirrosis hepática, independientemente de la etiología, también ha mostrado un incremento del riesgo de colangiocarcinoma de hasta 10 veces<sup>4,43</sup>. Sin embargo, la ausencia de distinción en los registros entre colangiocarcinoma intrahepático periférico y colangiocarcinoma hiliar no permite establecer una clara asociación patogénica entre los virus hepatotropos, la cirrosis y el tumor de Klatskin.

### Tóxicos

La exposición al Thorotrast, un contraste radiológico empleado en los años cincuenta, se ha asociado con un riesgo incrementado, de hasta 300 veces, de desarrollo de colangiocarcinoma, incluso varios años después de la exposición<sup>44</sup>. Adicionalmente, se ha intentado establecer una relación entre el colangiocarcinoma y carcinógenos como el alcohol, el tabaco<sup>22,27</sup>, asbestos<sup>45</sup>, dioxinas y nitrosaminas<sup>46</sup>, así como con fármacos como la metildopa<sup>47</sup>, la isoniazida<sup>48</sup> y los anticonceptivos orales<sup>49</sup>. No obstante, todavía se carece de resultados consistentes que apoyen una relación patogénica del colangiocarcinoma con los mismos.

## Clasificación

Los colangiocarcinomas se han clasificado clásicamente a partir de criterios topográficos. Las primeras clasificaciones subdividían a los colangiocarcinomas del árbol biliar extrahepático, según la localización, en tercio proximal (colangiocarcinomas hiliares o tumor de Klatskin), que comprendía hasta el origen del conducto cístico; de tercio medio (desde el origen del conducto cístico hasta la entrada del colédoco en el páncreas), y de tercio inferior o del colédoco intrapancreático. Por su parte, los colangiocarcinomas periféricos o intrahepáticos se clasificaban como tumores primarios del hígado. Una clasificación posterior simplificó la topo-

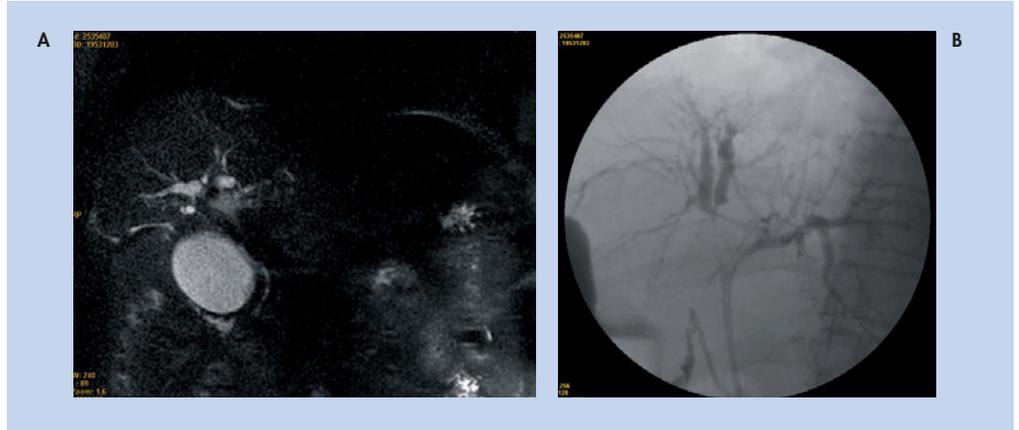
## Bibliografía recomendada

**Bismuth H, Nakache R, Diamond T.** Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1992;215:31-8.

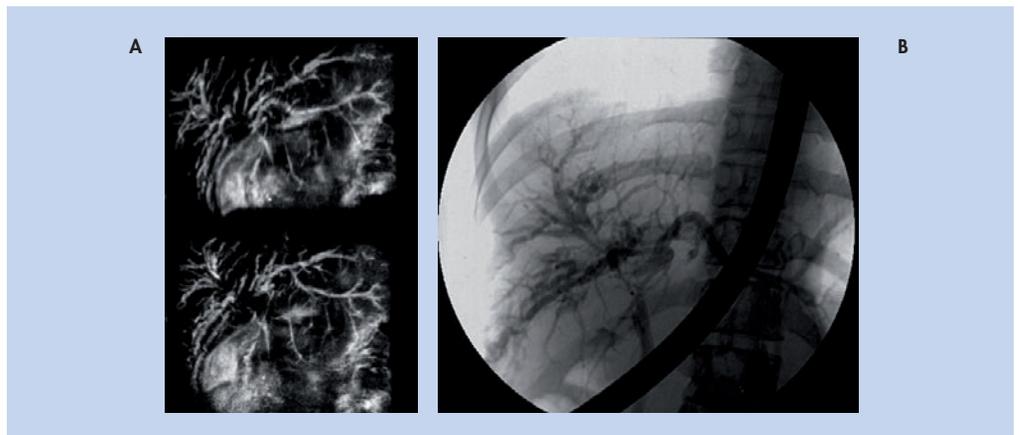
*En este artículo se analizan 23 enfermos con colangiocarcinoma sometidos a resección tumoral simple (43%) o asociada a resección hepática (57%). Los autores analizan los diferentes abordajes quirúrgicos en función de la clasificación topográfica del colangiocarcinoma (Bismuth-Corlette).*

**Chalasan N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, et al.** Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology.* 2000;31:7-11.

*Estudio de casos y controles realizado en ocho centros de los Estados Unidos, en el que se analizan 26 enfermos con colangitis esclerosante primaria (CEP) y 87 controles con CEP sin colangiocarcinoma. No se observaron diferencias en parámetros demográficos, tabaquismo, complicaciones de la CEP, índices de gravedad de la enfermedad ni frecuencia y duración de las complicaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal. Por el contrario, en el grupo con colangiocarcinoma se observó un mayor consumo de alcohol y niveles más elevados de CA19.9.*



**Figura 2.** Imágenes de colangiografía por resonancia magnética (A) y colangiografía retrógrada endoscópica (B) en las que se identifica una estenosis de aspecto neoplásico a nivel de la confluencia hiliar que afecta al conducto hepático derecho, y que corresponde a un colangiocarcinoma tipo IIIa de la clasificación de Bismuth-Corlette.



**Figura 3.** Imágenes de colangiografía por resonancia magnética (A) y colangiografía retrógrada endoscópica (B) en las que se identifica una estenosis filiforme a nivel de la confluencia hiliar que afecta a la confluencia y a ambos conductos hepáticos, y que corresponde a un colangiocarcinoma tipo IV de la clasificación de Bismuth-Corlette.

grafía del colangiocarcinoma dividiendo estos en proximales (tumor de Klatskin) y distales, exceptuando los tumores del área periampular. Sin embargo, en muchos registros de tumores, la tendencia actual es a agrupar los colangiocarcinomas en intrahepáticos (colangiocarcinomas periféricos y tumor de Klatskin) y extrahepáticos (colangiocarcinomas distales)<sup>13,14</sup>.

Dada la mayor complejidad del área de la confluencia, los colangiocarcinomas hiliares se han clasificado tomando como base la extensión de la afectación de los ductos biliares, acorde con la clasificación de Bismuth<sup>50</sup> (fig. 1). Esta subdivide a los tumores de Klatskin en tipo I (tumores que afectan al conducto hepático común distalmente a la confluencia de los conductos hepático derecho e izquierdo); tipo II (tumores que alcanzan la confluencia pero no afectan a ambos conductos hepáticos); tipo III (tumores que afectan el conducto hepático común y el conducto hepático derecho -IIIa- o izquierdo

-IIIb-) (fig. 2); tipo IV (tumores que afectan al conducto hepático común y a ambos conductos hepáticos derecho e izquierdo, o bien aquellos que son multifocales) (fig. 3).

## Bibliografía

**GH** [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología

1. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer.* 1995;75:171-90.
2. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24:115-25.
3. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut.* 2002;51 Suppl 6: VI1-9.



4. ●● Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in United States: a case-control study. *Gastroenterology*. 2005;128:620-6.
5. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224:463-75.
6. 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.
7. Berthiaume EP, Wands J. The molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004;24:139-54.
8. Batheja N, Suriawinata A, Saxena R, Ionescu G, Schwartz M, Thung SN. Expression of p53 and PCNA in cholangiocarcinoma and primary sclerosing cholangitis. *Mod Pathol*. 2000;13:1265-8.
9. Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004;24:139-54.
10. Isa T, Tomita S, Nakachi A, Mizayato H, Shimoi H, Kusano T, et al. Analysis of microsatellite instability, K-ras gene mutation and p53 protein overexpression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:604-8.
11. Wang Y, Yamaguchi Y, Watanabe H, Ohtsubo K, Wakabayashi T, Sawabu N. Usefulness of p53 gene mutations in the supernatant of bile for diagnosis of biliary tract carcinoma: comparison with K-ras mutation. *J Gastroenterol*. 2002;37:831-9.
12. Tani M, Higuchi H, Burgart LJ, Gores GJ. P16<sup>INK4a</sup> promoter mutations are frequent in primary sclerosing cholangitis (PSC) and PSC-associated cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123:1090-8.
13. ●● Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma: Seminar. *Lancet*. 2005;366:1303-14.
14. ●● Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2008;10:77-82.
15. Fernández Castroagudín J, Delgado Blanco MB, Domínguez Muñoz JE. Cholangitis esclerosante primaria: diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterología Práctica*. 2001;10:32.
16. Chapman RW, Arborough BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, et al. Primary sclerosing cholangitis, a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut*. 1980;21:870-7.
17. Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999;30:325-32.
18. ●● Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2007;52:3123-35.
19. Broomé U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hulterantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996;38:610-5.
20. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Lööf L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2002;36:321-7.
21. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, Coffey RJ Jr, LaRusso NF. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg*. 1991;213:21-5.
22. ●● Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology*. 2000;31:7-11.
23. Marsh JW Jr, Iwatsuki S, Makowka A, Esquivel CO, Gordon RD, Todo S, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg*. 1988;207:21-5.
24. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, Arnaout WS, Peou P, Markowitz JS, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a 12-year single center experience. *Ann Surg*. 1997;225:472-81.
25. ●● Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999;30:1121-7.
26. Akoa M, Jenkins R. Proximal biliary malignancy. *Surg Clin North Am*. 2008;88:1409-28.
27. ●● Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broome U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Hepatology*. 1998;27:311-6.
28. Watanapa P, Watanapa WB. Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2002;89:962-70.
29. Kurathong S, Lerdiverarikul P, Wongpaitoon V, Pramoolinsap C, Kanjanapitak A, Varavithya W, et al. *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma: a prospective, case-controlled study. *Gastroenterology*. 1985;89:151-6.
30. Watanapa P. Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. *Br J Surg*. 1996;83:1062-4.
31. Parkin DM, Srivatanakul P, Khat M, Chenvidhya D, Chotiwan P, Insiripong S, et al. Liver cancer in Thailand I: a case-control study of cholangiocarcinoma. *Int J Cancer*. 1991;48:323-8.
32. Thamavit W, Bhamarapravati N, Sahaphong S, Vajrasthira S, Angsubhakorn S. Effects of dimethylnitrosamine on induction of cholangiocarcinoma in *Opisthorchis viverrini*-infected Syrian golden hamsters. *Cancer Res*. 1978;38:4634-9.
33. Scott J, Shousha S, Thomas HC, Sherlock S. Bile duct carcinoma: a late complication of congenital hepatic fibrosis: case report and review of literature. *Am J Gastroenterol*. 1980;73:113-9.
34. Lipsitt PA, Pitt HA, Colombani PM, Boitnott JK, Cameron JL. Choledochal cyst disease: a changing pattern of presentation. *Ann Surg*. 1994;220:644-52.
35. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Lam CM, Poon RT, Wong J. Choledochal cysts in adults. *Arch Surg*. 2002;137:465-8.
36. Tsuchiya R, Harada N, Ito T, Furukawa M, Yoshihiro I. Malignant tumors in choledochal cysts. *Ann Surg*. 1977;186:22-8.
37. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg*. 1977;134:263-9.
38. Sheen-Chen PH, Chou FF, Eng HL. Intrahepatic cholangiocarcinoma in hepatolithiasis: a frequently overlooked disease. *J Surg Oncol*. 1991;47:131-5.
39. Chen PH, Lo HW, Wang CS, Tsai KR, Chen YC, Lin KY, et al. Cholangiocarcinoma in hepatolithiasis. *J Clin Gastroenterol*. 1984;6:539-47.
40. Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol*. 1996;25:933-40.
41. Donato F, Gelatti U, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Callea F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B infection, alcohol, intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control*. 2001;12:959-64.
42. Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, et al. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Cancer*. 2000;88:2471-7.
43. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møller M, Linet M, 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.
44. Sahani D, Prasad SR, Tannabe KK, Hahn PF, Mueller PR, Saini S. Thorotrast-induced cholangiocarcinoma: Case-report. *Abdom Imaging*. 2003;28:72-4.
45. Szendrői M, Németh L, Vajta G. Asbestos bodies in a bile duct cancer after occupational exposure. *Environ Res*. 1983;30:270-80.
46. Hardell L, Bengtsson NO, Jonsson U, Eriksson S, Larsson LG. Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria: an epidemiological investigation. *Br J Cancer*. 1984;50:389-97.
47. Brodén G, Bengtsson L. Biliary carcinoma associated with methylidopa therapy. *Acta Chir Scand Suppl*. 1980;500:7-12.
48. Lowenfels AB, Norman J. Isoniazid and bile duct cancer. *JAMA*. 1978;240:434-5.
49. Littlewood ER, Barrison IG, Murray-Lyon IM, Paradinas FJ. Cholangiocarcinoma and oral contraceptives. *Lancet*. 1980;1:310-1.
50. ●● Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1992;215:31-8.

## Bibliografía recomendada

Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma: Seminar. *Lancet*. 2005;366:1303-14.

*Excelente artículo de revisión que profundiza en diferentes aspectos de la clasificación, epidemiología, etiología, patogénesis molecular y carcinogénesis del colangiocarcinoma. De especial interés es el modelo propuesto para la colangiocarcinogénesis, en el que se muestra mediante un gráfico la compleja interacción entre los factores del huésped y los ambientales. La revisión incluye aspectos clínicos, diagnósticos, de estadificación y terapéuticos.*

Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2008;10:77-82.

*Artículo de revisión centrado en aspectos etiopatogénicos y epidemiológicos, con especial énfasis en las tendencias actuales de incidencia del colangiocarcinoma, así como una revisión de los factores de riesgo conocidos para el tumor de Klatskin y los de otras localizaciones. Incluye un análisis de las vías moleculares potencialmente implicadas en la génesis del cáncer.*