



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11201
16

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.,
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

COLANGIOCARCINOMA. FRECUENCIA EN EL
MATERIAL DE AUTOPSIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO (1988 - 1997) Y HALLAZGOS
MORFOLÓGICOS EN SEIS CASOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :

ESPECIALISTA EN

ANATOMIA PATOLOGICA

P R E S E N T A :

DR. JORGE ANTONIO MARTÍNEZ GARCÍA

11201

OCTUBRE 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLANGIOCARCINOMA. FRECUENCIA EN EL
MATERIAL DE AUTOPSIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
(1988 - 1997) Y HALLAZGOS MORFOLÓGICOS EN SEIS CASOS

DR. AVISSAI ALCÁNTARA VÁZQUEZ

Jefe de la Unidad de Anatomía Patológica

De la UNAM y del Hospital General de México, O.D.

Tutor de Tesis.

DR. HÉCTOR ABELARDO RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

Profesor titular del Curso Universitario de Especialización

En Anatomía Patológica UNAM.

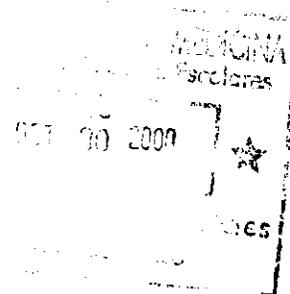
DR. JESÚS AGUIRRE GARCÍA

Consultante Médico

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DEDICO ESTE TRABAJO A :

MIS PADRES, POR LA DEDICACION, EMPEÑO E INCONDICIONAL APOYO DURANTE MI EDUCACION

MI ESPOSA, POR COMPARTIR SU TIEMPO CON MI PROFESION

A MIS PROFESORES DE QUIENES SIGO APRENDIENDO CADA DIA

CONTENIDO

I	Resumen	1
II	Introducción	2
	a) Antecedentes	2
	Historia	2
	Causas	2
	Distribución	5
	Presentación clínica	6
	Consideraciones histopatológicas	6
	b) Planteamiento del problema	8
	c) Hipótesis	9
III	Metodología	9
	a) Material y método	9
	b) Definición de variables	10
	c) Recolección de datos	10
	d) Análisis estadístico	11
IV	Resultados	11
V	Discusión	12
VI	Conclusiones	15
VII	Anexos	16
VIII	Bibliografía	34

Resumen

El colangiocarcinoma es una neoplasia maligna poco frecuente, pero representa la segunda neoplasia maligna primaria más frecuente del hígado, típicamente se presenta en adultos entre la 7ª y 8ª décadas, las manifestaciones clínicas son alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, pero en muchas ocasiones los pacientes cursan asintomáticos hasta que el tumor alcanza grandes dimensiones y tiene diseminación a órganos distantes.

El diagnóstico de colangiocarcinoma es de exclusión; se requiere descartar hepatocarcinoma, tumores metastásicos o extensión de un tumor maligno de la vesícula biliar, los conductos hepáticos principales o el colédoco.

Se han descrito multitud de factores causales, entre los más importantes, la administración de dióxido de torio, la infestación por *Clonorchis sinensis*, el asbesto y la hepatitis . Se asocia también a enfermedades como, la colitis ulcerativa crónica idiopática y las lesiones quísticas del hígado.

El aspecto macroscópico de la neoplasia puede ser muy variable con lesiones únicas o multicéntricas e histológicamente la gran mayoría son adenocarcinomas moderadamente diferenciados. La clasificación más aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud.

Se recopilaron seis casos entre 7,556 autopsias en un periodo de 10 años, se analizaron tamaño, distribución y características microscópicas de estos tumores, las diferencias encontradas a lo reportado con otras series no son sustancialmente diferentes.

No se pudieron determinar los factores causales del colangiocarcinoma.

II Introducción.

a) Antecedentes

HISTORIA.

El término adenocarcinoma de las vías biliares designa al carcinoma que se origina de las vías biliares extrahepáticas o intrahepáticas e incluye al colangiocarcinoma, que usualmente designa a los carcinomas de los conductos biliares intrahepáticos ⁽¹⁾ En series de autopsias representa 0.12% al 0.54% ⁽²⁾. (*Cuadro I* ⁽³⁾)

En 1889 Musser recopiló 18 casos de cáncer primario de los conductos biliares extrahepáticos a partir del material publicado ⁽⁴⁾. Posteriormente Stewart y colaboradores revisaron 306 casos en publicaciones mundiales hasta 1936.⁽⁵⁾ Dos decenios mas tarde, Sako y colaboradores revisaron las publicaciones efectuadas desde 1935 hasta 1954, y encontraron 564 casos y reportaron 6 adicionales de cáncer de los conductos biliares extrahepáticos.

En 1957, Altermeier y colaboradores informaron tres casos de adenocarcinoma de los conductos biliares intrahepáticos principales, y en 1965 Klatskin estudió 13 pacientes con cánceres de la bifurcación del conducto hepático. Este último despertó interés por esta alteración maligna poco común situada a nivel del conducto hepático, denominada a menudo " tumor de Klatskin". ^(7, 8) En estadísticas del Reino Unido muestran una relación de 1:8 casos de colangiocarcinoma por casos reportados de carcinoma hepatocelular.

CAUSAS

Sigue sin dilucidarse la causa del colangiocarcinoma. Pruebas experimentales obtenidas de análisis morfológicos, autorradiográficos y fenotípicos en un modelo de rata se inclinan a favor de la hipótesis de que los hepatocarcinógenos pueden inducir diferenciación neoplásica de las células madre hepáticas pluripotenciales, con lo que el proceso culmina con colangiocarcinoma. Esta

hipótesis sostiene que el colangiocarcinoma se origina en las células madre pluripotenciales por medio de diversas lesiones preneoplásicas intermedias, entre ellas, células ovoides, nódulos o estructuras hiperplásicas atípicas a manera de los conductos. En contraste con estos estudios en animales, sigue siendo un misterio el origen del colangiocarcinoma humano. (7, 9 – 14).

En el ser humano, el colangiocarcinoma se ha relacionado con diversos factores causales. Se han encontrado relaciones firmes entre colangiocarcinoma y cálculos biliares, colangitis esclerosante, colitis ulcerosa idiopática, anomalías quísticas de los conductos biliares, dióxido de torio (Thorotrast)⁽¹⁵⁾ y la duela hepática *Clonorchis sinensis*. Se han informado posibles relaciones entre colangiocarcinoma y anticonceptivos orales, metildopa e isoniacida. Se han relacionado también con este tumor agentes tóxicos como difenilos clorados y asbesto.⁽¹⁶⁾ Así como la ingestión abundante de alcohol e historia de diabetes.⁽¹⁷⁾

Se encuentran cálculos biliares en cerca de la tercera parte de los pacientes que tienen cánceres de los conductos biliares. En contraste, los cálculos coexisten con carcinoma de la vesícula biliar en las tres cuartas partes de todos los casos. Aunque, sin duda, hay una relación entre los cálculos biliares y el colangiocarcinoma, no ha podido establecerse la relación causa/efecto.^(15,18)

En 1954 Parker y Kendall establecieron la relación entre colangiocarcinoma y la colitis ulcerativa crónica idiopática, posteriormente revisada por Coverse y colaboradores y Akwari y colaboradores. En contraste no se ha encontrado una relación entre enfermedad de Crohn y colangiocarcinoma.^(16,19) La incidencia de este último varía entre 0.4 y 1.4% lo que representa un incremento varias veces en el riesgo sobre el de la población general. Los pacientes de colitis ulcerativa con colangiocarcinoma reciben el diagnóstico de cáncer a una edad promedio de 40 a 45 años, cerca de dos decenios antes que los individuos que no tienen colitis ulcerativa. Aún más, los que experimentan esta última enfermedad y colangiocarcinoma suelen tener colitis de larga evolución (media de 17 a 20 años), lo mismo que afección pancólica de la enfermedad. El tratamiento médico y quirúrgico no parece influir en el desarrollo subsecuente de cáncer, puesto que muchos pacientes han desarrollado colangiocarcinoma años después de la colectomía.⁽²⁰⁾

En 1944, Irwin y Morrison informaron un carcinoma que se había originado en un quiste de colédoco. En informes subsecuentes se indica una incidencia de 2.5 a 28% en los pacientes que experimentan anomalías quísticas de los conductos biliares.⁽²¹⁾ Como sucede en los pacientes con colitis ulcerativa, aquellos con lesiones quísticas y colangiocarcinoma suelen manifestar su problema dos a tres decenios antes que la población en general. Además, existe una relación entre la incidencia del carcinoma y la edad de los síntomas iniciales a partir de un quiste de colédoco: los niños cuyos síntomas aparecen antes de los 10 años de edad tienen un riesgo de experimentar carcinoma de 0.7%, y los pacientes que se vuelven sintomáticos durante el segundo decenio de la vida tienen un riesgo de 6.8%, en tanto que aquellos en los que los síntomas se inician después de los 20 años lo tienen de 14.3%. Por tanto, aunque 75% de los quistes de colédoco se manifiestan durante la lactancia y la infancia, más de tres cuartas partes de los colangiocarcinomas relacionados se han encontrado en aquellos que manifiestan sus síntomas como adultos. Los datos de entrada alta anómala de conducto pancreático en el sistema de los conductos biliares en paciente con quiste del colédoco permiten especular sobre la posible función causal del reflujo de las secreciones exocrinas pancreáticas en la transformación maligna del epitelio de los conductos biliares. Factores adicionales postulados que predisponen a la transformación maligna en los quistes del colédoco son estasis biliar, formación de cálculos e inflamación crónica dentro del quiste; estos mismos factores pueden desempeñar una función en la incidencia elevada de colangiocarcinoma que se observa en la enfermedad de Caroli. (11, 16, 22)

Han sido muchos los informes de desarrollo de lesiones malignas hepáticas y de los conductos biliares en los pacientes que se expusieron con anterioridad al dióxido de torio. En 1928 se empezó a emplear una solución coloidal de dióxido de torio (Thorotrast), y este empleo se generalizó durante los decenios de 1930 y 1940. El dióxido de torio inyectado, emite energía como partículas α , se retiene dentro del sistema reticuloendotelial durante toda la vida, y tiene una semidesintegración biológica de 200 a 400 años. Cuando se comparan los colangiocarcinomas no relacionados con el torio, los que se originan en pacientes que se expusieron a este elemento tienden a localizarse en un punto más periférico dentro del árbol biliar intrahepático. Los colangiocarcinomas relacionados con el

torio se han diagnosticado después de un periodo latente medio de 35 años después de la exposición, y ocurren, en promedio, en pacientes un decenio más jóvenes que los casos no relacionados con esta sustancia. (15, 16)

Desde hace más de tres decenios se reconoce la relación entre la infestación por la duela hepática *Clonorchis sinensis* y el colangiocarcinoma. (23) La clonorquiasis es común en Asia, continente en el cual la ingestión de peces crudos propicia que el parásito logre entrar al huésped por el duodeno. Los habitat preferidos en el huésped son los conductos biliares intrahepáticos y, menos a menudo, el árbol biliar extrahepático. Los trematodos adultos miden 10 a 25 mm. de largo, y pueden obstruir el flujo biliar y producir fibrosis periductal y, posiblemente, colangiocarcinoma.

DISTRIBUCION

La localización del adenocarcinoma dentro del árbol biliar influye en la facilidad del diagnóstico, la elección del tratamiento quirúrgico y el pronóstico final. En las revisiones la localización anatómica del tumor por orden de frecuencia son: colédoco (33 a 40%), seguido por el conducto hepático común (30 a 32%), la bifurcación del conducto hepático (20%) y el conducto cístico (4%). Constituyeron 5 a 7% del total los tumores difusos y los que no pudieron clasificarse desde el punto de vista anatómico (*Sons Hu, et al*) (16)

Los resultados de las necropsias de pacientes que murieron de colangiocarcinoma indican la presencia de enfermedad metastásica en 75 a 80% de los casos. Cerca del 50% de los sujetos tienen enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos regionales. Son comunes, del mismo modo, las metástasis hepáticas y peritoneales, que se encuentran en la mitad de los casos. Organos afectados menos a menudo son los pulmones (10 a 15%), sistema esquelético (10%) o riñones y cerebro (2 y 3 %, respectivamente). La frecuencia de enfermedad metastásica diseminada en el momento del

diagnóstico clínico inicial es menor, y varía entre 15 y 30%. En ausencia de enfermedad diseminada, la presencia de tumor en ganglios linfáticos periportales o en hígado no impide la resección. (4, 24-28)

PRESENTACION CLINICA

La edad promedio de los pacientes en el momento del diagnóstico de colangiocarcinoma varía entre 60 y 65 años, y dos terceras partes de los mismos tienen 50 a 70 años de edad. Como se ha mencionado los pacientes que experimentan colangiocarcinoma acompañado de colitis ulcerativa y quiste de colédoco manifiestan su padecimiento cerca de dos decenios antes. Se ha informado un ligero predominio masculino, con una proporción entre varones y mujeres de 1.3 : 1.0. (29)

La ictericia suele ser el aspecto clínico de presentación del colangiocarcinoma , y la hay en más de 90% de los pacientes . Se encuentra menos a menudo prurito, dolor abdominal ligero, pérdida de peso que son aspectos acompañantes en más de la mitad de las personas. La colangitis no es una característica común en el momento de la presentación, pero puede desarrollarse después de las manipulaciones biliares por técnicas endoscópicas o percutáneas. Además de la ictericia, son poco comunes los datos anormales en la exploración física. (11, 25, 26)

En los pacientes cuyos tumores están localizados por arriba de la bifurcación del conducto hepático común, el árbol biliar puede estar obstruido inicialmente en el lado izquierdo o en el derecho nada más. Estos pacientes suelen manifestar dolor abdominal leve, hepatomegalia uniobular y elevaciones de la fosfatasa alcalina y de la gamaglutamiltransferasa, sin que se encuentre elevada la bilirrubina serica y sin ictericia clínica. La presentación de esta clase requiere investigación concienzuda en la que se incluye el ultrasonido y la tomografía computada así como la colangiografía.(28,30)

CONSIDERACIONES HISTOPATOLOGICAS

Resulta difícil comparar y establecer una clasificación histológica para el colangiocarcinoma debido a la ambigüedad con la que históricamente se ha utilizado el término para referirse a los tumores originados de los conductos intrahepáticos proximales a los hepáticos derecho e izquierdo y los carcinomas originados en sitios distales a este punto, en ocasiones incluyendo a los del ámpula de Vater. (25,26,31)

Actualmente los criterios para la clasificación y estudio del colangiocarcinoma más adecuados son los de la Sociedad Japonesa de Cirugía Biliar y los propuestos por la Organización Mundial de la Salud. **Cuadro I** El grupo de trabajo para estudio del cáncer de hígado en Japón define actualmente como colangiocarcinoma al que se origina en un conducto segmentario (las primeras divisiones de los conductos hepáticos derecho o izquierdo) ó en un conducto más periférico.

Para la descripción macroscópica de los colangiocarcinomas se utiliza la clasificación macroscópica de Eggel propuesta para los tumores de Hígado. Esta clasificación propone tres aspectos:

Masivo : Tumor sumamente grande mayor a 10 cm que afecta un lóbulo hepático.

Nodular : con variedades únicas o múltiples mide entre 2 a 10 cm de diámetro.

Difuso : múltiples nódulos menores a 1cm. de diámetro distribuidos por todo el hígado.

Microscópicamente 95% de los tumores están constituidos un grado variable de formaciones glandulares (tubular o ductal) con grado de diferenciación variable, la mayor parte de ellos son bien o moderadamente diferenciados, (dependiendo de la cantidad de mucina que producen) con una cantidad variable de estroma desmoplásico adyacente que ocasionalmente puede calcificarse. En los casos bien diferenciados las glándulas están cubiertas por células cuboidales o columnares bajas que contienen una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo pálido que ocasionalmente puede ser granular. El tamaño del núcleo y del nucleólo son menores que los del carcinoma hepatocelular. No hay producción de bilis; aunque en la periferia de la neoplasia se puede identificar atrapada en la luz de conductos biliares no neoplásicos, así como en el interior de hepatocitos. Algunas variantes

especiales se identifican por lo menos focalmente en el 5% restante de los tumores e incluyen la variante mucinosa (con abundantes mucosustancias extracelulares en un tumor sólido), células en anillo de sello, adenoescamoso, ⁽³²⁾ mucoepidermoide y sarcomatoide ^(11,12,33) estas variantes histológicas están contenidas en la clasificación de los tumores epiteliales de la Organización Mundial de la Salud **Cuadro I** ; para la Sociedad Japonesa de Cirugía Biliar la siguiente es una clasificación simplificada y de mayor valor pronóstico que la de la OMS.

Papilar.

Tubular,

Mucinoso,

Células de anillo de sello

Adenoescamoso

Indiferenciado.

No clasificados.

Debido a su expansión directa vía sinusoidal, el colangiocarcinoma, muestra diversos patrones de invasión intrahepática que son útiles para determinar un margen quirúrgico adecuado, en el estudio de Nakajima ⁽²⁶⁾ la invasión vascular fue evidente en 46 de 89 casos (52%) por lo que debe ponerse atención en lo anterior para prevenir que tumor residual o metástasis se hagan manifiestas posteriormente. El American Joint Committee on Cancer creadores de la clasificación TNM proponen el esquema de clasificación y estadiaje que es ampliamente aceptado y que se muestra en los **cuadros II y III** para los tumores de conductos extrahepáticos y en los **cuadros IV y V** para los intrahepáticos. ⁽³⁾

b) Planteamiento del problema

Los tumores de vías biliares, conductos mayores del páncreas y el ámpula de Vater resultan difíciles de diagnosticar clínica y anatómicamente. Desconocemos la frecuencia del colangiocarcinoma en la

población que acude al Hospital General de México y las causas de muerte en el material de autopsias.

Mucho se ha discutido sobre las causas de estos tumores y los factores de riesgo asociados, pudiéndose demostrar algunos, pero ninguno de estos en la población de nuestro país.

c) Hipótesis

Debido a que éste es un trabajo descriptivo no se plantea hipótesis.

III Metodología

a) Material y Método

Se revisaron los protocolos de autopsia, practicadas en el Hospital General de México durante un periodo de diez años (enero de 1988 a diciembre de 1997). De estos se recopilaron todos los casos diagnosticados como colangiocarcinoma; a manera de referencia se registraron todos los tumores de vesícula biliar, cabeza de páncreas, hígado y ámpula de Vater.

Criterios de inclusión: Todos los casos de neoplasias del hígado que se originaron en un conducto segmentario (las primeras divisiones de los conductos hepáticos derecho o izquierdo) ó en un conducto más periférico, de cualquier edad, sexo y que contaran con protocolo de autopsia completo.

Criterios de exclusión : La falta de datos clínicos, resumen o algún componente del protocolo de autopsia.

población que acude al Hospital General de México y las causas de muerte en el material de autopsias.

Mucho se ha discutido sobre las causas de estos tumores y los factores de riesgo asociados, pudiéndose demostrar algunos, pero ninguno de estos en la población de nuestro país.

c) Hipótesis

Debido a que éste es un trabajo descriptivo no se plantea hipótesis.

III Metodología

a) Material y Método

Se revisaron los protocolos de autopsia, practicadas en el Hospital General de México durante un periodo de diez años (enero de 1988 a diciembre de 1997). De estos se recopilaban todos los casos diagnosticados como colangiocarcinoma; a manera de referencia se registraron todos los tumores de vesícula biliar, cabeza de páncreas, hígado y ampulla de Vater.

Criterios de inclusión: Todos los casos de neoplasias del hígado que se originaron en un conducto segmentario (las primeras divisiones de los conductos hepáticos derecho o izquierdo) ó en un conducto más periférico, de cualquier edad, sexo y que contaran con protocolo de autopsia completo.

Criterios de exclusión : La falta de datos clínicos, resumen o algún componente del protocolo de autopsia.

b) Definición de variables

Sexo	Cualitativa
Edad	Cualitativa
Localización	Nominal
Tipo Histológico	Nominal
Manifestaciones Clínicas	Nominal
Diagnóstico clínico	Nominal
Procedimiento terapéutico	Nominal
Causa de muerte	Nominal
Peso del hígado	Cuantitativa.

La información fue obtenida de los archivos de autopsias de la unidad de Patología del Hospital General de México O.D. y Facultad de Medicina de la UNAM.

De los protocolos de autopsia se obtuvieron datos acerca de la edad, sexo, localización, antecedentes, manifestaciones clínicas, tiempo de evolución, estudios de laboratorio y causa de muerte. Así como el diagnóstico anatómico. Todos los datos fueron recopilados en hojas de recolección diseñadas para este trabajo. En todos los casos se revisaron laminillas y fotografía macroscópica del tumor para confirmar el diagnóstico.

c) Recolección de datos

Se vaciaron los datos de las hojas de recolección en una base de datos y se hizo análisis estadístico (*tabla I*).

d) Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y proporciones para las cualitativas.

IV Resultados

En el periodo mencionado se practicaron 7,556 autopsias, de estas 260 presentaron tumores primarios del hígado o de las vías biliares intra o extrahepáticas, incluyendo el ámpula de Vater, 24 se clasificaron como benignos (hemangioma cavernoso) y 236 como malignos, el más frecuente de ellos fue el carcinoma de vesícula biliar con 110 casos, seguido de carcinoma de cabeza de páncreas con 48 casos, hepatocarcinoma asociado a cirrosis con 32 casos, carcinoma de ámpula de Vater con 16 casos, colangiocarcinoma con 10 casos, adenocarcinoma de colédoco con 9 casos, hepatocarcinoma no asociado a cirrosis 5 casos, tumor de Klatskin 4 casos, tumor fibroso solitario 1 caso y carcinoide de vías biliares 1 caso. Posterior a una cuidadosa revisión de las fotografías macroscópicas y de las laminillas se reclasificaron de la siguiente manera: carcinoma de vesícula biliar 113, carcinoma de cabeza de páncreas 48, hepatocarcinoma asociado a cirrosis 33, carcinoma de ámpula de Vater 16, adenocarcinoma de colédoco 9, cayendo el colangiocarcinoma al sexto lugar con 6 casos, hepatocarcinoma no asociado a cirrosis 5 casos, tumor de Klatskin 4 casos. El tumor fibroso solitario y carcinoide de vías biliares con un caso cada uno. (*cuadros VII y VIII*)

En relación específicamente a los colangiocarcinomas, posterior a la revisión, encontramos que: Se distribuyen entre el cuarto y décimo decenios con un rango de edad de 37 a 97 años y un promedio de 70 años, (*cuadro IX, gráfica V*) predominan en el sexo femenino en una proporción de 5:1 (*cuadro X, gráfica VI*) y en la mitad de los casos se presenta de manera asintomática. Aquellos que presentan sintomatología asociada al tumor la presentan durante 2 a 10 meses, en promedio 5.6 meses. Entre los síntomas más comunes se encuentra la ictericia en 66% (2) de los casos

sintomáticos, seguido por el dolor abdominal en el 33% (1). Los estudios de laboratorio más constantes fueron las pruebas de funcionamiento hepático en 4 de los 6 casos. La determinación de bilirrubina total varió entre 0.4 y 15.6 mg/dl con promedio de 8.3 mg/dl. Con predominio de la fracción directa cuyo valor promedio fue 5.5 mg/dl. Las transaminasas solo fueron determinadas en 3 de los seis casos y para el caso de la TGO varió entre 275 y 4,293 UI/l con promedio de 1,706 UI/l, para el caso de la TGP de 113 a 999 UI/L con promedio de 509UI/l. (*tabla I*)

Los hallazgos de las necropsias fueron ascitis en uno de los casos. El peso del hígado se determinó en cinco casos, varió de 1,000 a 4,200 g, con un promedio de 2,294 g. La distribución macroscópica de las lesiones según la clasificación de Eggel fue de 3 difusos, 2 nodulares únicos y un masivo, (*cuadro XI, gráfica VII*) que correlacionó con el patrón histológico de 4 tubulares, 1 papilar y uno constituido de células pequeñas. (*cuadro XII, gráfica VIII*) El grado citológico y arquitectónico de las neoplasias fue bien diferenciado para tres de ellos, moderadamente diferenciado en dos y poco diferenciado en uno. La causa inmediata de muerte se determinó en todos los casos, cuatro de ellos fue secundario a la neoplasia hepática y en dos de ellos se atribuyo a cardiopatía isquémica y a edema agudo pulmonar asociado a síndrome antifosfolpido respectivamente. En cinco de los casos se describe el tratamiento recibido y estaba constituido por cuidados paliativos, no se efectuaron procedimientos quirúrgicos o de quimioterapia y radioterapia. Los diagnósticos clínicos finales fueron de probable neoplasia de hígado o vías biliares en dos casos y en otros tres no se sospecho la presencia de la neoplasia.

V Discusión

Es de llamar la atención en nuestra serie que los colangiocarcinomas son más frecuentes en las mujeres, entre la 7ª y 10ª décadas; el varón es además el que presentó el tumor a edad más temprana (37 años). Esto es diferente a lo que refieren otras series series. (25,26,34-36) En ninguno de los casos se pudo establecer relación con los factores de riesgo para colangiocarcinoma previamente descritos(7-19)

Entre los casos que se reclasificaron se encontraban uno que inicialmente se diagnosticó como un tumor de diferenciación divergente (hepatocarcinoma + colangiocarcinoma) en un hígado con cirrosis y tres que correspondieron a carcinomas de vesícula biliar con extensa infiltración y metástasis en hígado, pero con componente in situ en la vesícula biliar. Este último fenómeno ha sido frecuentemente descrito en diversas series y se considera hoy en día, un requisito indispensable, excluir primario en vesícula biliar, conductos mayores intrahepáticos y extrahepáticos para poder sustentar el diagnóstico de colangiocarcinoma. ^(25,26,31) (*figuras V, VI y VIII*)

La serie más grande en la literatura mundial en casos de autopsia es la de Nakajima y cols, entre los parámetros comparables se encuentra el peso del hígado que en la serie japonesa de 84 casos de autopsia fue de 1,790g, y en la nuestra de 2,294g. En esta misma serie el 76% de los casos se describen según la clasificación de Eggel como masivo, 20% nodulares y sólo el 4% como difusos, en comparación nuestra serie tiene 50% de difusos, 20% de nodulares y 10% masivos. Esto se puede explicar por lo avanzado del estadio clínico en que se encontraban nuestros pacientes al momento del ingreso. ⁽²⁶⁾

Las series en México son poco detalladas en los aspectos relacionados al colangiocarcinoma, pues estaban dirigidas principalmente al estudio del carcinoma hepatocelular, sin embargo, la de *Ramos-Martínez* ⁽³⁴⁾ entre 8,979 autopsias se puede comparar con la nuestra y la Japonesa en los siguientes puntos: El peso promedio del hígado en 5 casos de fue de 1,936g., la edad promedio fue de 74 años y el aspecto macroscópico según la clasificación de Eggel fue de 40% difusos, 20% nodulares y un 40% que no fue especificado. La relación mujer/hombre fue de 2:3. Es de importancia hacer notar que en esta serie cuatro de los cinco casos se presentaron en hígados cirróticos. Los autores pudieron determinar la causa inmediata de muerte en 3 casos, dos de ellos eran imputables a la insuficiencia hepática, uno a edema cerebral; en los otros dos restantes no se pudo determinar. ⁽³⁴⁾ La serie previa del Hospital General de México efectuada por *López-Corella* ⁽³⁵⁾ entre abril de 1953 y diciembre de 1966, revisó 6,558 autopsias y encontró 7 carcinomas de conductos biliares intrahepáticos, la relación mujer/hombre fue de 4:3, la edad promedio de presentación 54 años

y el peso promedio del hígado de 1,800g. No se evaluó causa inmediata de muerte ni se clasificaron según la clasificación de Eggel.

En relación con la sintomatología la ictericia fue el síntoma más común 66% cifra menor a lo reportado en la bibliografía,^(31,34) aunque hay que hacer notar que en esta serie hay un alto porcentaje de casos que cursaron asintomáticos. Corrigiendo la cifra anterior al total de nuestros casos este valor disminuye al 33%, cifra que semeja a la descrita en trabajos que analizan a los colangiocarcinomas periféricos. Con mucha menor frecuencia el dolor abdominal fue el síntoma cardinal del cuadro clínico. ⁽³⁴⁾

El termino colangiocarcinoma se ha usado indistintamente con el de carcinoma de las vías biliares, por lo que es comprensible que muchas de las series no sean comprables, aunque probablemente esta división sea artificial, pues muchos de los factores predisponentes se comparten, excepción hecha del carcinoma de la vesícula biliar. Esto puede explicar la sobreposición y dificultad de diagnosticar tumor de Klatskin de colangiocarcinomas hiliares. No obstante el consenso actual es que el término de colangiocarcinoma debe solo emplearse en aquellos adenocarcinomas de las vías biliares que se originan en conductos segmentarios o en conductos periféricos. Este punto continua siendo debatible y para complicar lo anterior han aparecido referencias que proponen una clasificación paralela entre los tumores del páncreas, los del hígado y conductos biliares⁽¹⁾.

Es importante hacer notar que los carcinomas mixtos generalmente tienen un comportamiento y factores de riesgo más próximos al del hepatocarcinoma ^(9-11, 13,14) componente que frecuentemente predomina en todos estos casos, tal y como previamente también lo habían descrito *López-Corella* ⁽³⁵⁾ y *Sepúlveda* ⁽³⁶⁾, de quien transcribimos textualmente “ *Es necesario distinguir alteraciones que podrían inducir erróneamente al diagnóstico del tumor mixto, cuando se asocia a cirrosis; tales alteraciones son: proliferación de conductillos biliares con carácter adenomatoso, hiperplasia nodular de células parénquimatosas; y proliferación de las mismas células con necrosis central*”.

VI Conclusiones

- 1.- El colangiocarcinoma es un tumor poco frecuente en el material de autopsias del Hospital General de México, representa aproximadamente el 0.08%, del material de autopsia y al 2.5% de los tumores malignos del hígado y vías biliares.
- 2.- El diagnóstico de tumor de hígado o vías biliares pocas veces es sospechado por el clínico.
- 3.- Los estudios de laboratorio frecuentemente muestran cambios de daño hepatocelular o de colestasis, pero estos cambios resultan inespecíficos.
- 4.- El término colangiocarcinoma se ha utilizado de manera ambigua, debe utilizarse solamente para aquellos tumores que se originan de conductos biliares segmentarios o periféricos.
- 5.- Es necesario, para establecer el diagnóstico de colangiocarcinoma, descartar origen de la neoplasia en otras estructuras que tienen una mayor frecuencia de cáncer, en especial el carcinoma de vesícula biliar en nuestro medio.
- 6.- El tamaño de nuestra muestra es reducido para evaluar características clínicas y epidemiológicas, así como para determinar factores de riesgo, por lo que se requiere ampliar con el fin de obtener resultados concluyentes.

VII Anexos

Tabla 1 Hoja de recolección de datos de los casos de Colangiocarcinoma disponibles en el archivo de autopsias del Hospital General de México (1988 – 1997).

Caso	Edad	Sexo	Ictericia	Sintomatología Previa	Dolor Abdominal	Bilirrubina Total	Bilirrubina Directa	Bilirrubina Indirecta	TGO	TGP
a-97-241	97	mujer	no disp	no disp	no disp	no disp	no disp	no disp	no disp	no disp
a-96-384	65	mujer	no	2 meses	no	0.4	0.2	0.2	no	no
a-95-447	82	mujer	no	no	no	no	no	no	no	no
a-93-496	80	mujer	si	no	no	5.6	5.4	0.2	4293	999
a-89-1044	62	mujer	no	5 meses	5 meses	2.66	0.86	1.8	275	415
a-88-606	37	hombre	no	10 meses	no	24.8	15.6	9.2	550	113

Tabla 1 Continación

Caso	Peso Del Hígado	Eggel	Patrón	Diferencia-ción	Muerte Relacionada al Tumor	Ascitis
a-97-241	1000	nodular unico	tubular	bien	no	no
a-96-384	1320	masivo	tubular	moderado	no	no
a-95-447	no disp	nodular unico	papilar	bien	si	no
a-93-496	3100	difuso	células pequeñas	poco	si	no
a-89-1044	4200	difuso	tubular	moderado	si	no
a-88-606	1850	difuso	tubular	bien	si	4000

Cuadro I Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para los Tumores Epiteliales y Endocrinos de la Vesícula Biliar y Vías biliares

1	TUMORES EPITELIALES
1.1	Benignos
1.1.1	Adenoma
1.1.1.1	<i>Tubular</i>
1.1.1.2	<i>Papilar</i>
1.1.1.3	<i>Tubulopapilar</i>
1.1.2	Cistadenoma
1.1.3	Papilomatosis (adenomatosis)
1.2	Displasia
1.3	Malignos
1.3.1	Carcinoma <i>in situ</i>
1.3.2	Adenocarcinoma
1.3.3	Adenocarcinoma papilar
1.3.4	Adenocarcinoma de tipo intestinal
1.3.5	Adenocarcinoma mucinoso
1.3.6	Carcinoma de células claras
1.3.7	Carcinoma epidermoide
1.3.8	Carcinoma con células en anillo de sello
1.3.9	Carcinoma Adenoescamoso
1.3.10	Carcinoma de células pequeñas
1.3.11	Carcinoma indiferenciado
2	TUMORES ENDOCRINOS
1.4	Carcinoide
1.5	Carcinoide-Adenocarcinoma mixto

Cuadro II Clasificación TNM de Tumores de los Conductos Biliares Extrahepáticos

Tumor primario (T)

- Tx** *No se puede evaluar el tamaño del tumor*
T0 *No existe evidencia de tumor primario*
Tis *Carcinoma in situ*
T1 *El tumor invade la mucosa o la muscular*
 T1a *El tumor invade la mucosa*
 T1b *El tumor invade la capa muscular*
T2 *El tumor invade el tejido conectivo alrededor de la muscular*
T3 *El tumor invade estructuras adyacentes, hígado, páncreas, duodeno, vesícula, colon o estómago.*

Ganglios linfáticos (N)

- Nx** *No se puede evaluar el estado de los ganglios*
N0 *Sin evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales*
N1 *Metástasis en el conducto cístico, ganglios pericoledocianos e hiliares hepáticos*
N2 *Metástasis en ganglios peripancreáticos (sólo de la cabeza), periduodenales, periportales, celiacos y/o mesentéricos superiores , y/o pancreático duodenales posteriores.*

Metástasis distantes (M)

- Mx** *No se puede evaluar la presencia de metástasis distantes.*
M0 *Sin metástasis distantes.*
M1 *Metástasis distantes presentes*

**Cuadro III Agrupamiento en Estadios Clínicos de los Tumores
de Vías Biliares Extrahepáticas**

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T2	N2	M0
IVA	T3	cualquierN	M0
IVB	cualquierT	cualquier N	M1

**Cuadro IV Clasificación TNM de Tumores del Hígado y los
Conductos Biliares Intrahepáticos**

Tumor primario (T)	
Tx	<i>No se puede evaluar el tamaño del tumor</i>
T0	<i>No existe evidencia de tumor primario</i>
T1	<i>Tumor único de 2cm. o menos de diámetro sin invasión vascular.</i>
T2	<i>Tumor único de 2cm. o menos de diámetro , con invasión vascular o Múltiples tumores limitados a un solo lóbulo, ninguno de ellos mayor a 2cm. de eje mayor sin invasión vascular, o Nódulo único, mayor de 2cm. pero sin invasión vascular.</i>
T3	<i>Tumor único de más de 2 cm. de eje mayor con invasión vascular, o Múltiples nódulos, limitados a un lóbulo ninguno de ellos mayor a 2cm. con invasión vascular, o Múltiples nódulos limitados a un lóbulo alguno de ellos con diámetro mayor a 2cm. con o sin invasión vascular.</i>
T4	<i>Múltiples tumores en más de un lóbulo o Tumor(es) que afecta(n) una rama mayor de la porta o vena hepática.</i>
Ganglios linfáticos (N)	
Nx	<i>No se puede evaluar el estado de los ganglios</i>
N0	<i>Sin evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales</i>
N1	<i>Metástasis en ganglios linfáticos regionales.</i>
Metástasis distantes (M)	
Mx	<i>No se puede evaluar la presencia de metástasis distantes.</i>
M0	<i>Sin metástasis distantes.</i>
M1	<i>Metástasis distantes presentes</i>

**Cuadro V Agrupamiento en Estadios Clínicos de los Tumores de Hígado
y Vías Biliares Intrahepáticas**

I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IVA	T3	N1	M0
	T4	cualquierN	M0
IVB	cualquierT	cualquier N	M1

Cuadro VI Causas de Muerte en 7556 Autopsias de Enero de 1988 a Diciembre de 1997

Otras causas de muerte	7296
Tumores primarios de hígado y vías biliares	260
Total	7556

Cuadro VII 260 Tumores Hepáticos y de Vías Biliares de Enero de 1988 a Diciembre de 1997

Previo a la Revisión

Carcinoma de vesícula biliar	110
Carcinoma de cabeza de páncreas	48
Hepatocarcinoma asociado a cirrosis	32
Hemangioma cavernoso	24
Carcinoma ámpula de Vater	16
Colangiocarcinoma	10
Adenocarcinoma de Colédoco	9
Hepatocarcinoma	5
Tumor de Klatskin	4
Tumor fibroso solitario.	1
Carcinoide de vías biliares	1

Cuadro VIII 236 Tumores Hepáticos y de Vías Biliares Malignos de Enero de 1988 a Diciembre de 1997

Posterior a la Revisión

Carcinoma de vesícula biliar	113
Carcinoma de cabeza de páncreas	48
Hepatocarcinoma asociado a cirrosis	33
Carcinoma ámpula de Vater	16
Adenocarcinoma de Colédoco	9
Colangiocarcinoma	6
Hepatocarcinoma	5
Tumor de Klatskin	4
Tumor fibroso solitario.	1
Carcinoide de vías biliares	1

Cuadro IX Distribución por Decenios de los Casos de Colangiocarcinoma

decenios	
1°	0
2°	0
3°	0
4°	1
5°	0
6°	0
7°	2
8°	0
9°	2
10°	1

Cuadro X Distribución por Sexo de los Colangiocarcinomas

Hombres	1
Mujeres	5

Cuadro XI Aspecto Macroscópico de los Colangiocarcinomas Según Sistema de Egel.

Clasificación de Egel	
nodular único	2
masivo	1
difuso	3

Cuadro XII Patrón Histológico de los Colangiocarcinomas

Patrón histológico	
tubular	4
papilar	1
células pequeñas	1

Gráfico I Total de Autopsias con Tumores de Hígado y Vías Biliares entre 1988 y 1997. Véase cuadro VI

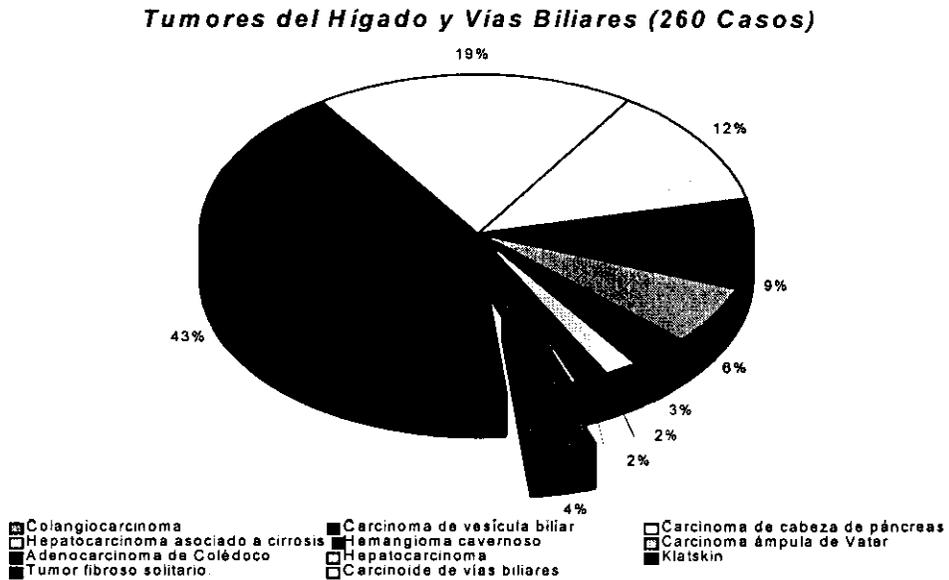


Gráfico II Frecuencia de Tumores de Hígado y Vías Biliares de 1988 a 1997

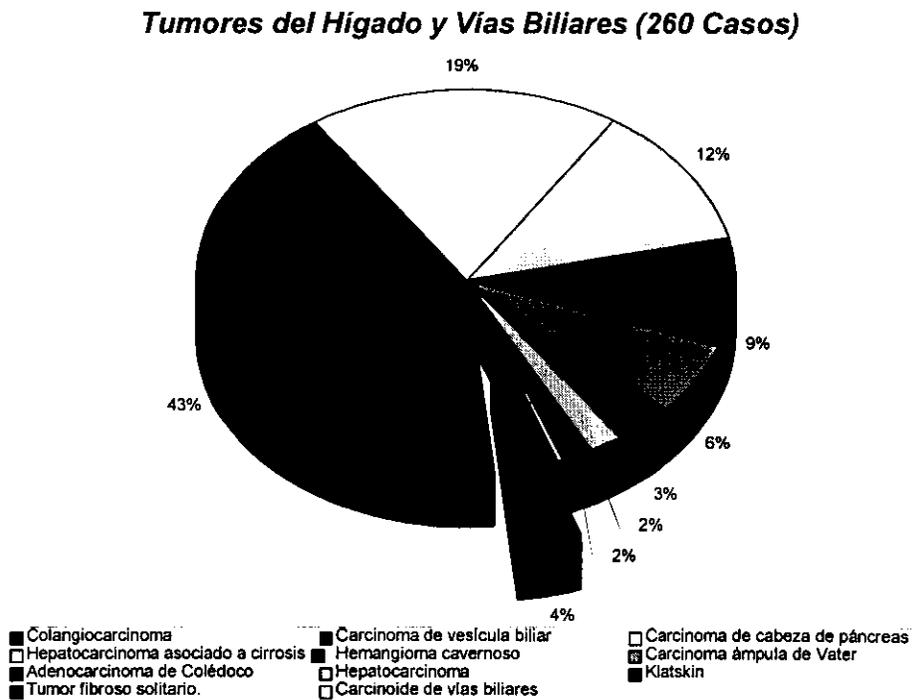


Gráfico III Frecuencia de Tumores Malignos de Hígado y Vías Biliares Previo a la Revisión.
 (236 Casos)
 Véase cuadro VII

Tumores Malignos de Vías Biliares e Hígado (antes de la revisión)

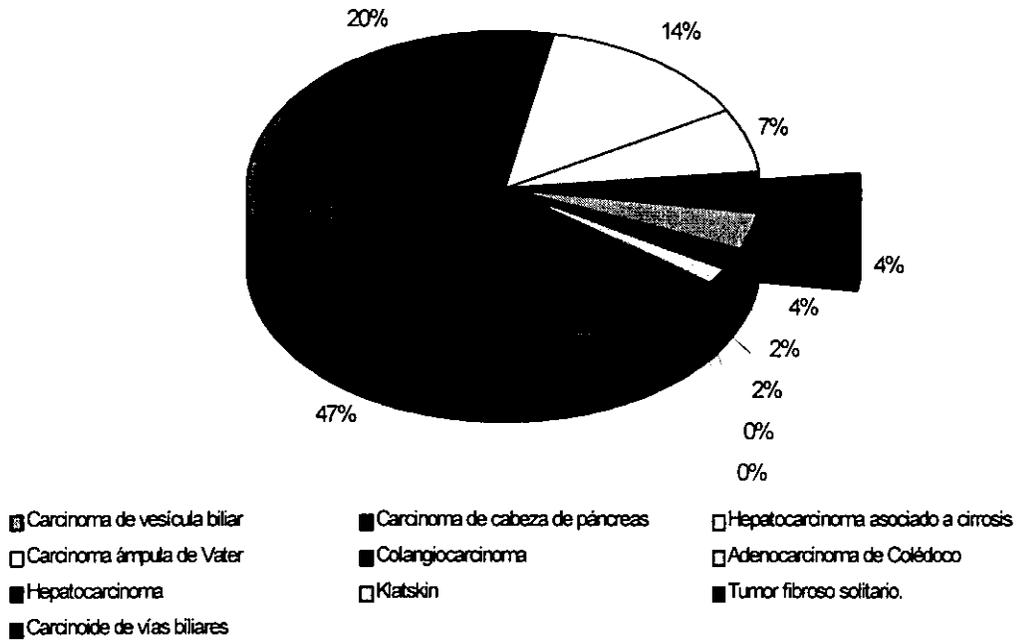


Gráfico IV Frecuencia de Tumores Malignos de Hígado y Vías Biliares Posterior a Revisión.
 (236 Casos)
 Véase cuadro VIII

Tumores Malignos de Vías Biliares e Hígado (posterior a revisión)

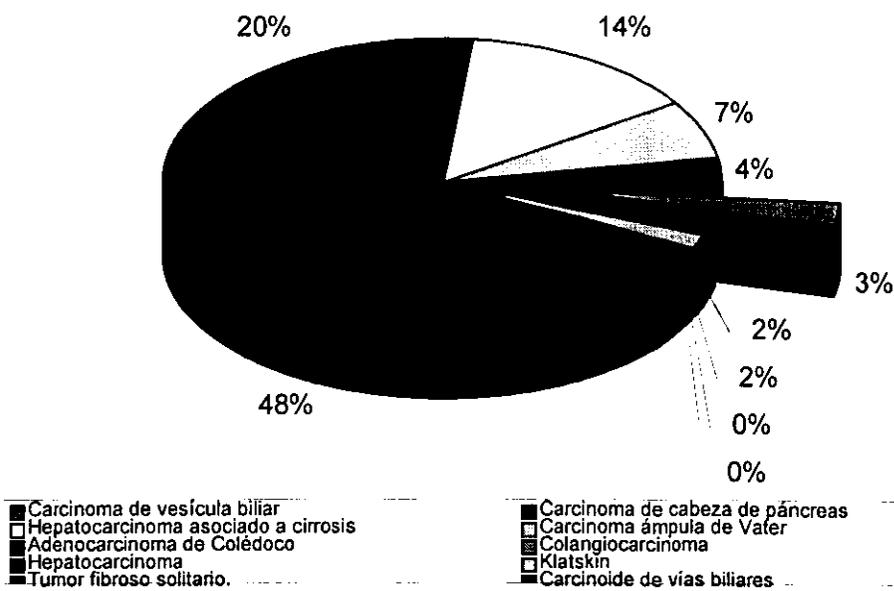


Gráfico VI Frecuencia de Colangiocarcinoma por Decenios
Véase cuadro IX

Frecuencia de Colangiocarcinoma por Decenios

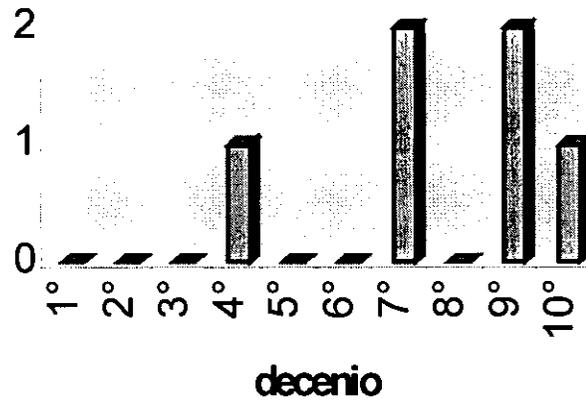
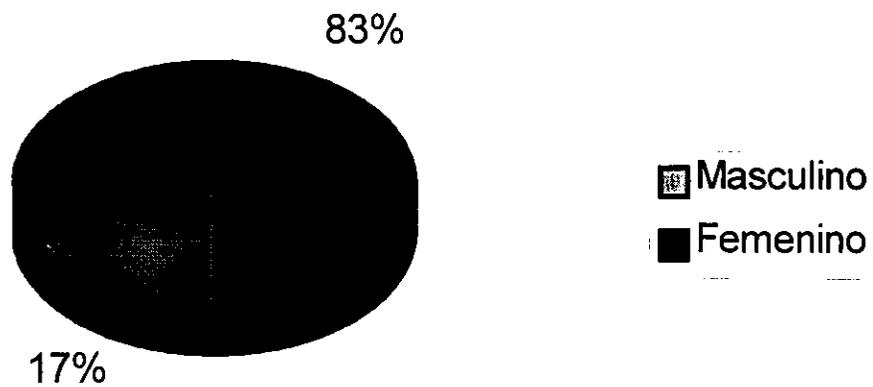


Gráfico VI Frecuencia de Colangiocarcinoma por Sexo en 6 Casos
Véase cuadro X

Colangiocarcinoma
Sexo



ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

Gráfico VII Colangiocarcinoma Aspecto Macroscópico en 6 Casos
Véase cuadro XI

Aspecto Macroscópico Según Clasificación de Eggel

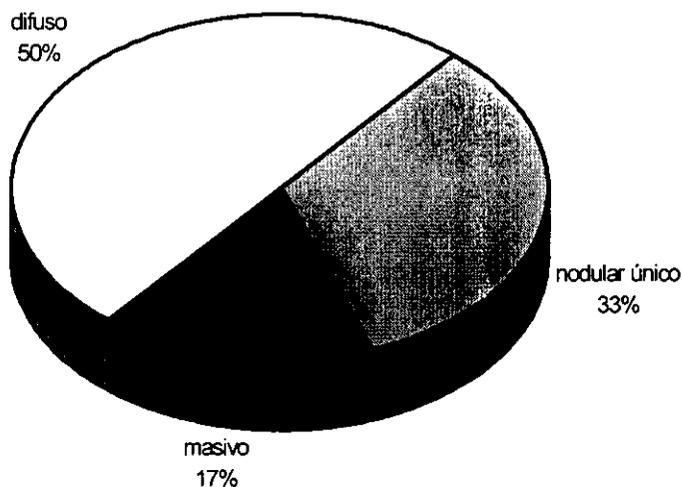


Gráfico VIII Colangiocarcinoma Patrones Histológicos en 6 Casos
Véase cuadro XII

Patrón Histológico

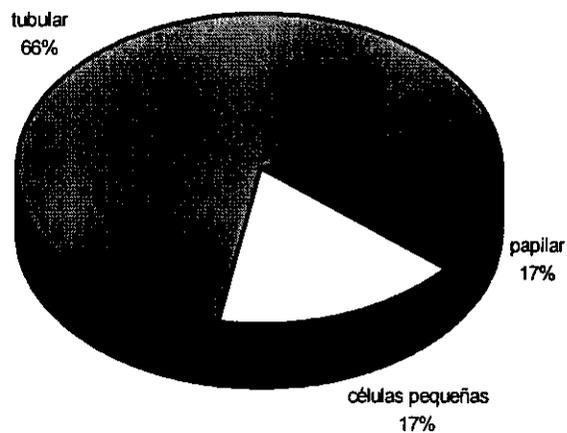


Figura I Colangiocarcinoma difuso bien diferenciado (A-88-606)

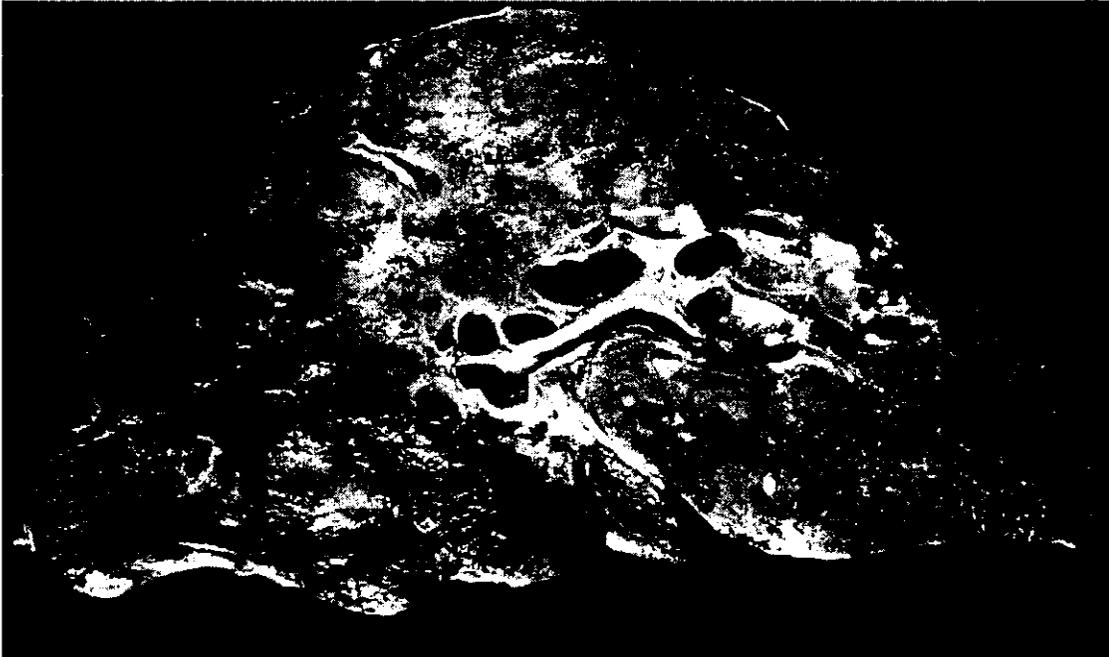


Figura II Colangiocarcinoma difuso bien diferenciado (A-88-606) Nótese la ausencia de tumor en las vías biliares extrahepáticas

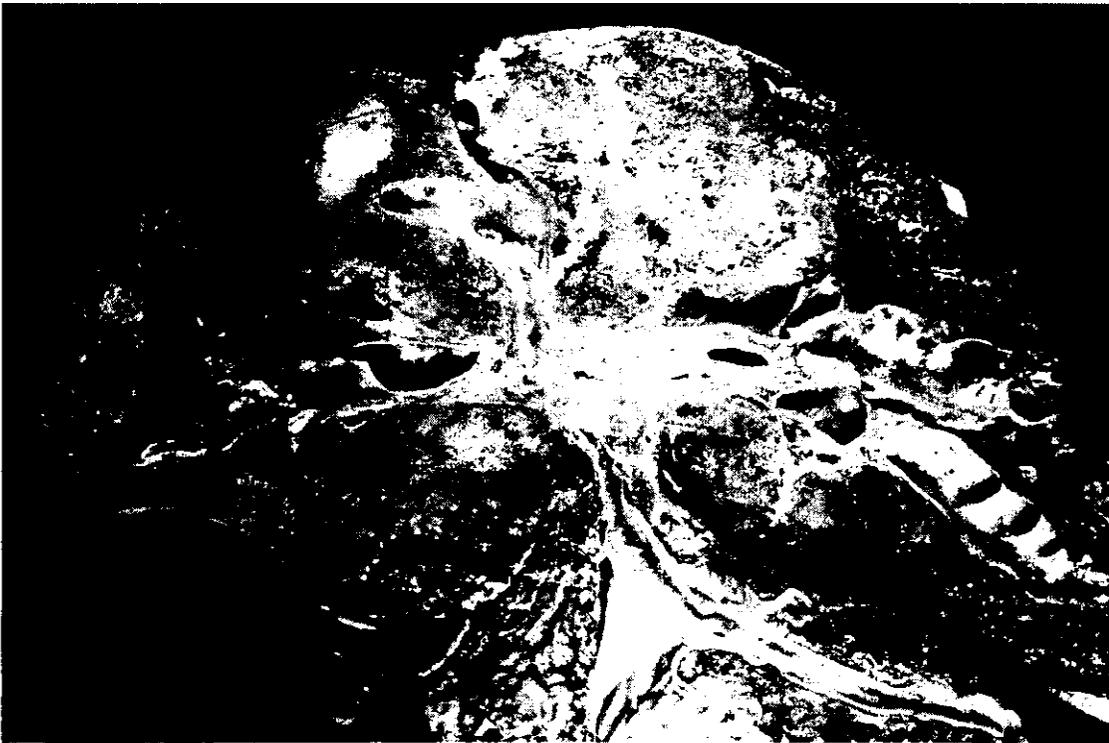


Figura III Colangiocarcinoma nodular único en el lóbulo izquierdo del hígado (A-95-447) Notese la ausencia de tumor en otros lóbulos hepáticos y en el hilio.



Figura IV Colangiocarcinoma nodular único del lóbulo derecho (A-97-241). Nótese la ausencia de tumor en otras partes del hígado.



Figura V Tumor de Klatskin (A-88-462) Nótese que el tumor esta limitado al hilio hepático, originandose en la confluencia de ambos conductos hepáticos. En este caso es muy evidente la colestasis.

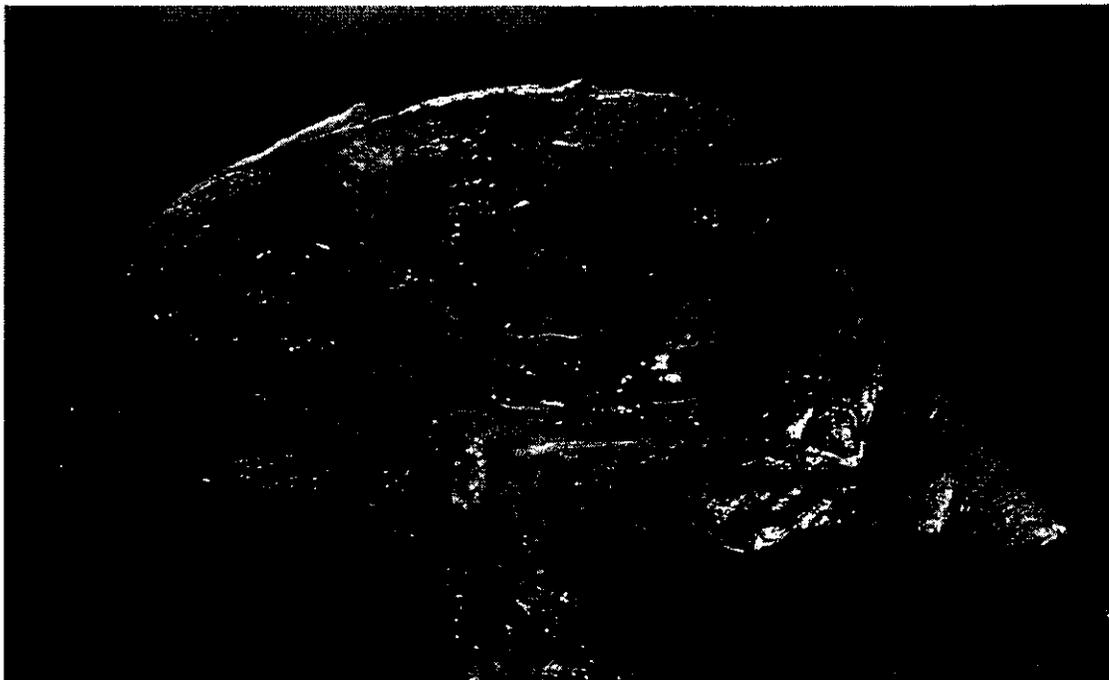


Figura VI Adenocarcinoma de colédoco con extensión al hilio hepático. Nótese la similitud con el aspecto del caso ilustrado en la figura V.

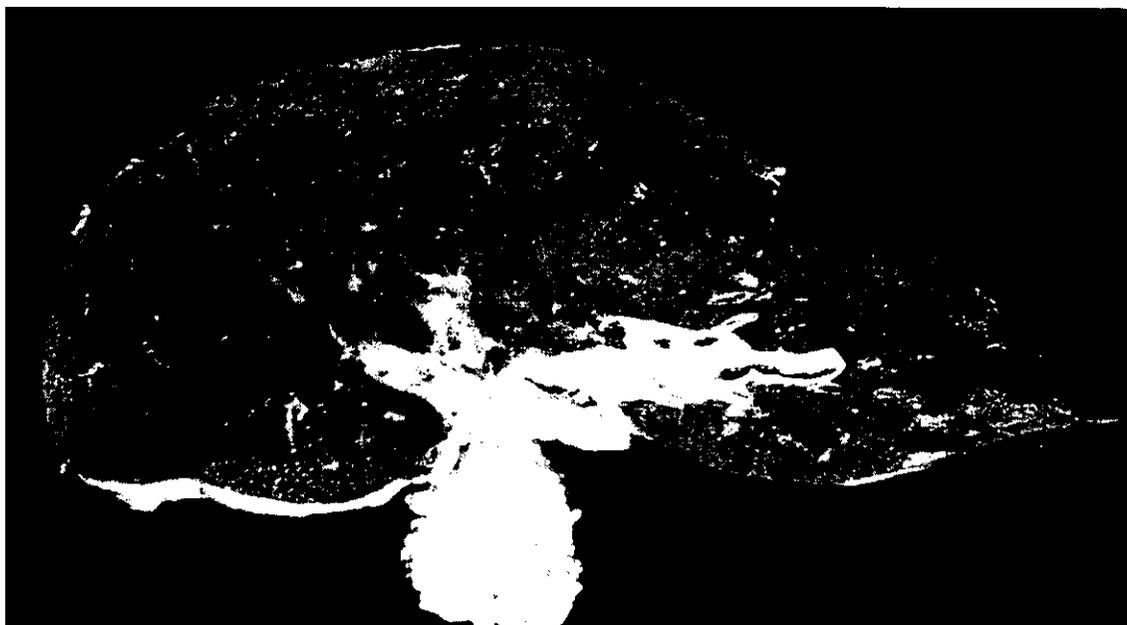


Figura VII Aspecto histológico de colangiocarcinoma papilar bien diferenciado (A-95-447)

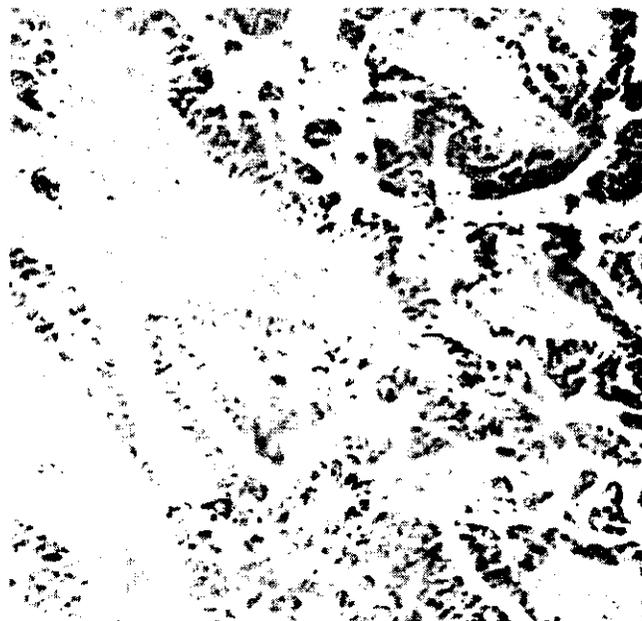
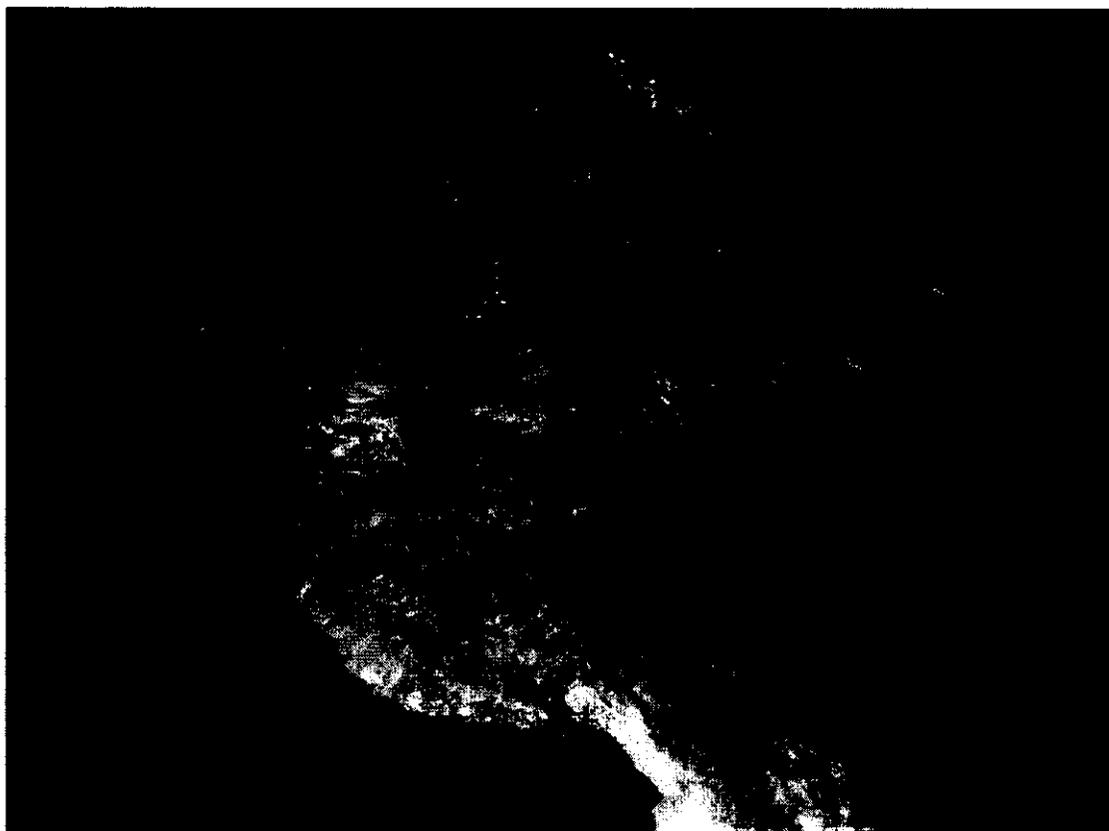


Figura VIII Adenocarcinoma de colédoco. Nótese que aunque la vesícula biliar presenta retracción hacia el hígado la mucosa de la vesícula no presenta neoplasia. El caso inicialmente fue interpretado como carcinoma de vesícula biliar.



VIII Bibliografía

- 1.-Longnecker D.S., Terhuene P.G. The Case for Parallel Classification of Biliary Tract and Pancreatic Neoplasm. *Mod Pathol* 1996; 9(8):828-837.
- 2.- Goodnight JE Jr. Bile duct carcinoma. *Surg Clin North Am.* 1981;61:981-986.
- 3.- Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ. Manual for staging of cancer, 4th Ed. American Joint Committee on Cancer. Philadelphia, 1992, J.B. Lippincott.
- 4.-Musser JH: Primary cancer of the gallbladder and bile ducts. *Boston Med Surg J.* 1889; 121:581
- 5.-Stewart HL, Lieber MM, Morgan DR. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Arch Surg* 1940 41:662
- 6.- Sako K, Seitzinger GL, Garside E. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Review of the literature and report of six cases. *Surgery* 1957;41:416-437.
- 7.-Goodman-ZD, Ishak-KG, Langloss-JM, Sesterhenn-IA, Rabin-L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer.* 1985 Jan 1; 55(1): 124-35.
- 8.-Terada-T, Sasaki-M, Nakanuma-Y, Takeda-Y, Masunaga-T. Hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) arising from intrahepatic peribiliary glands [letter] *J-Clin-Gastroenterol.* 1992 Jul; 15(1): 79-81.
- 9.-Okada-Y, Jinno-K, Moriwaki-S, Morichika-S, Torigoe-S, Arima-T, Nagashima-H, Koprowski-H. Expression of ABH and Lewis blood group antigens in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Possible evidence for the hepatocellular origin of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Cancer.* 1987 Aug 1; 60(3): 345-52.
- 10.-Maeda-T, Adachi-E, Kajiyama-K, Sugimachi-K, Tsuneyoshi-M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: proposed criteria according to cytokeratin expression and analysis of clinicopathologic features. *Hum-Pathol.* 1995 Sep; 26(9): 956-64.
- 11.-Nakajima-T, Kubosawa-H, Kondo-Y, Konno-A, Iwama-S. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with variable sarcomatous transformation. *Am-J-Clin-Pathol.* 1988 Sep; 90(3): 309-12.
- 12.-Nakajima-T, Tajima-Y, Sugano-I, Nagao-K, Kondo-Y, Wada-K. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical evaluation of seven cases. *Cancer.* 1993 Sep 15; 72(6): 1872-7
- 13.-Terada-T, Nakanuma-Y. Expression of tenascin, type IV collagen and laminin during human intrahepatic bile duct development and in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Histopathology.* 1994 Aug; 25(2): 143-50.
- 14.-Sell-S, Dunsford-HA. Evidence for the stem cell origin of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am-J-Pathol.* 1989 Jun; 134(6): 1347-63.
- 15.-Rubel-LR, Ishak-KG. Thorotrast-associated cholangiocarcinoma: an epidemiologic and clinicopathologic study. *Cancer.* 1982 Oct 1; 50(7): 1408-15.
- 16.-Yeo-CJ, Pitt-HA, Cameron-JL. Cholangiocarcinoma. *Surg-Clin-North-Am.* 1990 Dec; 70(6): 1429-47.

- 17.-Van Heerden JH, Judd ES, Dockerty MB. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts A clinicopathologic study. *Am J. Surg.* 1967; 113:49-53.
- 18.-Sato-M, Watanabe-Y, Ueda-S, Ohno-J, Kashu-Y, Nezu-K, Kawachi-K. Intrahepatic cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology.* 1998 Jan-Feb; 45(19): 137-44.
- 19.-Choi-PM, Nugent-FW, Zelig-MP, Munson-JL, Schoetz-DJ. Cholangiocarcinoma and Crohn's disease. *Dig-Dis-Sci.* 1994 Mar; 39(3): 667-70
- 20.- Williams SM, Harned RK. Bile duct carcinoma associated with chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1981;24:42-44.
- 21.-Ohta-T, Nagakawa-T, Ueda-N, Nakamura-T, Akiyama-T, Ueno-K, Miyazaki-I. Mucosal dysplasia of the liver and the intraductal variant of peripheral cholangiocarcinoma in hepatolithiasis. *Cancer.* 1991 Nov 15; 68(10): 2217-23.
- 22.-Daroca-PJ Jr, Tuthill-R, Reed-RJ. Cholangiocarcinoma arising in congenital hepatic fibrosis. A case report. *Arch-Pathol.* 1975 Nov; 99(11): 592-5.
- 23.- Purtilo DT. Clonorchiasis and hepatic neoplasms *Trop Geogr Med.* 1976; 28: 21-27.
- 24.-Sons HU, Borchard F. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: A postmortem study of 65 cases and review of the literature. *J.Surg Oncol.* 1987 34:6.
- 25.- Weinbren-K, Mutum-SS. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *J-Pathol.* 1983 Feb; 139(2): 217-38.
- 26.- Nakajima-T, Kondo-Y, Miyazaki-M, Okui-K. A histopathologic study of 102 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma: histologic classification and modes of spreading. *Hum-Pathol.* 1988 Oct; 19(10): 1228-34.
- 27.- Okuda, Kikubo Okazakin. Clinical aspects of intrahepatic bile duct carcinoma including hilar carcinoma. *Cancer.* 1977; 39: 232-246.
- 28.- Ros PR, Buck JL, Goodman ZD, Viamonte AM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 1988; 167: 689-693.
- 29.- Lees CD, Zapolanski A, Cooperman AM, Hermann RE. Carcinoma of the bile duct. *Surg Gynecol Obstet.* 1980;151: 193-198.
- 30.-Fulcher-AS, Turner-MA. HASTE MR cholangiography in the evaluation of hilar cholangiocarcinoma. *AJR-Am-J-Roentgenol.* 1997 Dec; 169(6): 1501-5.
- 31.-Altaee-MY, Johnson-PJ, Farrant-JM, Williams-R. Etiologic and clinical characteristics of peripheral and hilar cholangiocarcinoma. *Cancer.* 1991 Nov 1; 68(9): 2051-5.
- 32.- Nakajima-T, Kondo-Y. A clinicopathologic study of intrahepatic cholangiocarcinoma containing a component of squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1990 Mar 15; 65(6): 1401-4.
- 33.-Tihan-T, Blumgart-L, Klimstra-DS. Clear cell papillary carcinoma of the liver: an unusual variant of peripheral cholangiocarcinoma. *Hum-Pathol.* 1998 Feb; 29(2): 196-200.
- 34.-Ramos-Martínez E, González-Quezada A, Castillo-Foncerrada G, Velásco-Avilés F, Aguirre-García J. Carcinoma Primario del Hígado. Estudio anatomoclínico de 109 casos. *Rev. Invest. Clín(Méx)* 1982 34:133-143.

35.- López-Corella E, Ridaura-Sanz C, Albores-Saavedra J. Primary Carcinoma of the Liver in Mexican Adults. *Cancer* 1968; 22(3):678-685.

36.- Sepúlveda B, Rivera A, Rojas E. Carcinoma del Hígado. *Rev. Invest. Clín(Méx)* 1954; 6:283-314.