

HÍGADO PÁNCREAS Y VÍA BILIAR

Pancreatitis aguda: Nuevos abordajes para el tratamiento de la necrosis pancreática infectada

Dr. S. Francisco Campos Campos

El manejo de la pancreatitis aguda ha sido objeto de muchas controversias en las últimas décadas, moviéndose en un espectro desde el tratamiento quirúrgico urgente y agresivo hasta el tratamiento médico intensivo. La gran mayoría de los episodios de pancreatitis son de poca o mediana gravedad y generalmente se autolimitan en tres a cinco días, sin embargo entre el 15 y el 20% de los pacientes siguen un curso hacia la pancreatitis grave que se asocia a la insuficiencia multiorgánica, necrosis de la glándula, desarrollo de pseudoquistes y sepsis retroperitoneal.¹ El desarrollo fisiopatológico de la enfermedad se genera normalmente en dos fases. Inicialmente en las primeras dos semanas se inicia el fenómeno conocido como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS por sus siglas en inglés) el cual se asocia a insuficiencia cardiocirculatoria, respiratoria y renal. Paralelamente en algunos casos se puede producir isquemia y/o necrosis de la glándula o del tejido peripancreático en los primeros cuatro días. La segunda fase de la enfermedad se presenta entre la tercera y cuarta semana de haberse iniciado los síntomas y se asocia con infección y disfunción orgánica, situación que se presenta en el 40 a 70% de los casos con necrosis pancreática.¹ El tratamiento en cada una de las dos fases es completamente diferente. En la actualidad el manejo de la pancreatitis ha virado desde el tratamiento médico intensivo en la primera fase hasta el tratamiento quirúrgico agresivo con necrosectomía y desbridación en la segunda fase.² Con el desarrollo tecnológico en radiología intervencionista, endoscopía y cirugía de mínima invasión el tratamiento de esta enfermedad podría dar otro giro que incluye el trabajo de un grupo multidisciplinario más amplio, formado por intensivistas, radiólogos intervencionistas, endoscopistas y cirujanos con experiencia en cirugía de mínima invasión. En los últimos años con la estandarización del tratamiento de la pancreatitis aguda grave se ha logrado una disminución de la mortalidad final hasta en el 10-20% de los casos,² sin embargo en términos de mortalidad temprana los resultados pueden ser tan diversos como tener cifras de mortalidad entre el 10 y el 85% de los casos. Esta variabilidad de resultados explica la diferencia organizacional de los diferentes sistemas de salud, por factores socioeconómicos, por la selección de pacientes y por los métodos de referencia y contrarreferencia de enfermos entre otros.¹ Hay dos objetivos primarios de tratamiento en estos pacientes, el primero es el proporcionar tratamiento médico intensivo mediante la oportuna y suficiente administración de líquidos intravenosos y terapia con oxígeno, incluida si es necesario la ventilación mecánica, para prevenir y tratar insuficiencias organofuncionales y el segundo es limitar la severidad de la inflamación pancreática y la presencia de necrosis glandular interrumpiendo algunos procesos fisiopatológicos.¹ Está ampliamente demostrado que la infección de la necrosis se genera mediante el fenómeno conocido como translocación bacteriana a tra-

vés de la *migración* de bacterias desde el intestino hasta el tejido desvitalizado, así pues el uso de antimicrobianos de amplio espectro se encuentra completamente justificado. Debido a la gran morbimortalidad de la cirugía en la primera fase de la enfermedad no es recomendable como método terapéutico. **Necrosis pancreática:** En la actualidad se sabe que los pacientes que sobreviven a la primera fase de un episodio de pancreatitis grave tienen una amplia posibilidad de evolucionar con necrosis pancreática. Cuando este tejido necrótico se infecta la mortalidad de la enfermedad se mueve en rangos del 20 al 80% en comparación con aquellos que tienen necrosis estéril en los que las cifras de morbimortalidad son bajas. De tal forma que uno de los factores pronósticos más importantes y sensibles en términos de morbimortalidad es la presencia de necrosis infectada. Los pacientes con necrosis infectada que no se operan tienen una mortalidad del 100%.^{1,2} Para hacer el diagnóstico de necrosis infectada existen diferentes métodos, fundamentalmente la tomografía axial computada dinámica en la cual se demuestra la presencia de gas peripancreático o retroperitoneal o bien el estudio microbiológico del aspirado con aguja fina de tejido necrótico. Este último método guiado por ultrasonido o tomografía se considera un método seguro y confiable para el diagnóstico.^{1,2} Una vez que se ha establecido el diagnóstico de necrosis pancreática infectada el tratamiento debe ser la debridación extensa de la necrosis, lavado y drenaje.² Anteriormente se consideró el tratamiento quirúrgico temprano de estos pacientes, sin embargo en la actualidad se sabe que es preferible operar hacia la tercera o cuarta semana de iniciado el proceso, lo cual permitirá tener mejor delimitación del tejido necrótico y pacientes en mejores condiciones generales. La excepción a la regla serán aquellos pacientes que presenten complicaciones raras como por ejemplo el sangrado, necrosis o perforación intestinal.^{1,2} Las **técnicas quirúrgicas** reportadas para la remoción del tejido pancreático infectado son múltiples, sin embargo se pueden resumir en cuatro diferentes tipos: 1) Necrosectomía y empaquetamiento con abdomen abierto, 2) necrosectomía y re-operaciones programadas, 3). Necrosectomía y manejo cerrado con irrigación continua y 4). Necrosectomía y drenaje cerrado.¹ Todas estas técnicas quirúrgicas han probado beneficios y en manos experimentadas ayudan a obtener cifras de mortalidad de alrededor del 15%. Lo importante ha sido el retirar el tejido necrótico y drenar. Las dos primeras de alguna forma se han asociado a mayor morbilidad debido a un mayor número de reoperaciones con riesgo de lesión a estructuras vecinas como por ejemplo sangrado, fistulas, hernias postincisionales, etc. Las dos segundas se han asociado a menor morbilidad si bien están encaminadas a un menor número de procedimientos quirúrgicos.^{1,2} Se debe aclarar que la técnica de necrosectomía y drenaje cerrado se refiere a la utilización de drenajes tipo Penrose que *encamisan* a tejido textil que absorbe material necro-purulento asociado al uso de drenajes cerrados tipo Jackson-Pratts para evitar infecciones secundarias.² Actualmente el tratamiento quirúrgico considerado como el estándar de oro para la necrosis pancreática infectada es la cirugía abierta para necrosectomía, lavado y drenaje de la cavidad pancreática y con esta técnica es con la que tendrán

que ser evaluadas las nuevas modalidades terapéuticas.² **Técnicas de mínima invasión:** Como se mencionó previamente, en la actualidad con el desarrollo tecnológico y con el manejo multidisciplinario de la enfermedad han surgido nuevos abordajes que podrían en el futuro tener un papel preponderante en el tratamiento de la necrosis pancreática. Estas técnicas de mínima invasión están encaminadas a disminuir el estrés pre y postoperatorio en pacientes críticamente enfermos y con insuficiencias orgánofuncionales. Estas técnicas podrían ser utilizadas en pacientes en malas condiciones generales o bien como tratamiento *puente* para control de la sepsis y esperar una mejor demarcación del proceso necrótico y realizar una cirugía definitiva posteriormente. **Drenaje percutáneo:** El mayor problema con esta técnica es que la necrosis pancreática a diferencia del absceso o el pseudoquiste contiene material infectado sólido difícil de extraer por drenajes de bajo calibre. Para esta técnica es necesario colocar drenaje de por lo menos 24 Fr en calibre. El drenaje percutáneo de necrosis pancreática fue descrito por primera vez por Gambiez³ y posteriormente por Carter.⁴ El Dr. Connor y colaboradores⁵ de la Universidad de Liverpool en el Reino Unido estableció que las indicaciones quirúrgicas para el empleo de esta técnica son exactamente las mismas que recomienda la Asociación Internacional de Pancreatología.⁶ Se requiere de TAC dinámica y de alto contraste que servirá como mapa en la intervención mediante radiología intervencionista. Los drenajes se colocarán en una ventana entre el polo superior del riñón izquierdo y el polo inferior del bazo entrando por vía retroperitoneal. Es posible también utilizar la vía transperitoneal, aunque el riesgo se incrementa ante la posibilidad de lesionar colon o asas intestinales. Inicialmente consideraron no abordar con este método a los pacientes que tenían extensión de la necrosis hacia los espacios paracólicos, sin embargo actualmente esto no representa una contraindicación. **Método:** En el departamento de radiología con guía tomográfica y bajo anestesia local se coloca una guía de alambre hasta el tejido necrótico del páncreas. Posteriormente utilizando la guía de alambre se coloca un catéter para drenaje percutáneo. El paciente es llevado al quirófano en donde con anestesia local y sedación o bien con anestesia general es intervenido en posición anterolateral. Utilizando la técnica de Seldinger y los dilatadores tipo Amplatz que se usan en los abordajes renales percutáneos se hace un tracto de 30 Fr de diámetro suficiente que permita introducir un nefroscopio rígido que cuente con dos canales, uno de irrigación y otro para biopsia. Se inicia una irrigación con solución salina 0.9% tibia (10-20 litros) y gentil y gradualmente se retira el tejido necrótico bajo visión directa y ayudado por la misma irrigación. En general en el primer abordaje se puede retirar poco tejido necrótico pero al paciente se le realizan procedimientos semejantes cada semana y poco a poco se va retirando más tejido. Entre un procedimiento y otro al retirar el nefroscopio se coloca un tubo pleural de por lo menos 28 Fr de diámetro a través del cual se mantiene la irrigación a razón de 50-250 ml/hora. A medida que el tejido necrótico se va retirando la frecuencia de las intervenciones se disminuye, se realiza un *tubograma* para confirmar que la cavidad en donde se encontraba el tejido

necrótico se ha disminuido de tamaño y en este momento se retiran los drenajes poco a poco. Durante todo este proceso los pacientes se nutren mediante alimentación enteral a través de una gastrostomía que se realiza por vía endoscópica. Los **resultados** del grupo de la Universidad de Liverpool con 47 pacientes son los siguientes: se completaron 35 pacientes y 12 tuvieron que ser operados con técnica abierta y convencional. Las causas de conversión en el método fueron por sangrado, incapacidad para remover todo el tejido necrótico y colecciones que no pudieron drenarse. Los pacientes que pudieron completar el tratamiento con esta técnica de mínimo acceso tuvieron calificaciones de APACHE menores en el postoperatorio que los operados con técnica abierta, estuvieron menos días en la Unidad de Cuidados Intensivos y en el hospital. Aunque la mortalidad no fue estadísticamente significativa se observó menos mortalidad que los operados con técnica abierta. Se **concluyó** que aunque aún no se puede establecer como un tratamiento definitivo para esta patología la evidencia obtenida en el análisis de esa cohorte mostró que puede aportar beneficios importantes para los pacientes en términos de menor respuesta metabólica que se traduce en menor morbilidad. Se requiere de un estudio aleatorio y controlado para confirmar estos hallazgos, pero la técnica propuesta no es excluyente del abordaje tradicional y podría verse como complementaria. Se hace énfasis en que esta técnica es aún *joven* y que con el advenimiento de mejor instrumental y técnicas de visualización los resultados podrían ser mejores. **Necrosectomía pancreática asistida por laparoscopia:** Esta técnica intenta reproducir lo que se ha hecho mediante la necrosectomía abierta pero utilizando las bondades de la cirugía laparoscópica. Tomando en cuenta la dificultad que representa el abordaje de la retrocavidad de los epipones para acceder al páncreas se ha propuesto utilizar la técnica de asistencia con la mano (HALS por sus siglas en inglés *Hand Assisted Laparoscopic Sequestrectomy*). El grupo del Dr. Dilip Parekh⁷ del Departamento de Cirugía de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles ha utilizado las mismas indicaciones y preparación preoperatoria para los pacientes con necrosis pancreática infectada y el estudio preoperatorio implica tener una TAC dinámica de páncreas reciente que permita servir de guía al cirujano. **Técnica:** En posición anterolateral izquierda y utilizando soporte lumbar se utilizan 3 puertos de 10-12 mm y un dispositivo para introducir la mano. El acceso se realiza a través del mesocolon transverso inmediatamente a la izquierda del ángulo de Treitz en donde habitualmente el tejido necrótico protruye y adelgaza el mesocolon. Se hace una apertura utilizando una pinza de agarre a través de la cual drena material purulento grisáceo y esta pequeña apertura se dilata digitalmente utilizando el puerto de acceso para la mano, en forma gentil y poco a poco, ampliando el sitio de drenaje. Se extrae y aspira poco a poco todo el tejido necrótico hasta que queda una cavidad que inclusive puede ser revisada de cerca utilizando la cámara. Cuando ya se ha tenido experiencia el Dr. Parekh afirma que es posible inclusive el abordaje a través del espacio gastrocólico. Inicialmente, en lo que se adquiere experiencia no recomienda este abordaje, ya que es factible tener sangrado que pro-

viene de los vasos epiploicos o bien el riesgo de lesionar colon o estómago que por el mismo proceso inflamatorio suelen estar muy cerca uno del otro. Una vez terminada la necrosectomía se colocan drenajes cerrados de triple lumen tipo *Abramson y Jackson Pratt*. Trataron a 19 pacientes con pancreatitis de diferentes etiologías, se terminó el procedimiento en forma cerrada en 18 y uno debió de abrirse por lesión intestinal. De los 18 pacientes que se terminaron por laparoscopía cuatro necesitaron necrosectomías subsecuentes, los dos primeros se hicieron abiertos al inicio de la experiencia, en los siguientes dos se reoperaron por laparoscopía. En total se hicieron veinte procedimientos de necrosectomía por laparoscopía. La duración promedio de los procedimientos fue de 153 ± 10 min con una pérdida de sangre de 352 ± 103 ml. En ocho pacientes se hicieron procedimientos adicionales (colecistectomía en cuatro y yeyunostomía en cuatro más). Se tuvo sólo una complicación significativa que fue la perforación intestinal al momento de movilizar adherencias a nivel del ángulo de Treitz, se transformó en cirugía abierta y se reparó sin complicaciones. Cuarenta y siete por ciento de los pacientes tuvieron colecciones confinadas a la retrocavidad de los epipones y 53% tuvieron uno o más espacios retroperitoneales involucrados. La mayoría de los pacientes se manejaron en la Unidad de Cuidados Intensivos, cuatro tuvieron complicaciones, la estancia hospitalaria fue de 16.3 ± 3.8 días, once desarrollaron fistula pancreática con un volumen de 155 ± 32 ml. La mortalidad general fue de 2 pacientes (11%). En función de que en la actualidad al operar a los pacientes con necrosis pancreática hacia la tercera o cuarta semana es posible que los procesos de necrosis se encuentren más localizados y dados los avances en cirugía laparoscópica, ahora es posible abordar esta patología mediante métodos de mínima invasión y aprovechar las ventajas que éstos proporcionan. Sin embargo particularmente en cirugía laparoscópica debe tomarse en cuenta la necesidad de utilizar neumoperitoneo, lo cual podría ser nocivo en pacientes que se encuentran críticamente enfermos y particularmente si hay incremento de la presión intraabdominal o inestabilidad hemodinámica. Esta experiencia demuestra que la necrosectomía laparoscópica asistida con la mano en casos seleccionados y con la experiencia suficiente puede representar una aplicación terapéutica útil en el manejo de estos pacientes. **Necrosectomía pancreática transoral (NOTES):** Esta técnica quirúrgica puede considerarse actualmente entre la cirugía denominada como NOTES (acrónimo por sus siglas en inglés de *Natural Orifice Trans-Endoscopic Surgery*). Existen hoy en día varios grupos multidisciplinarios trabajando en este abordaje para la necrosis pancreática, entre los que destaca el grupo de la Clínica Mayo en Rochester MN quienes presentaron este trabajo en la reunión de la American Pancreatic Association/International Pancreatic Association.⁸ Este procedimiento se ha utilizando particularmente en pacientes con necrosis muy bien delimitadas y que se encuentran íntimamente relacionadas con la pared del estómago. En la **técnica** se utiliza una TAC dinámica de alto contraste reciente e idealmente una Wirsungografía previa a la intervención. Para el drenaje se utiliza un endoscopio de fi-

bra óptica y de visión lateral. El apoyo con ultrasonido endoscópico se utilizó sólo en algunos pacientes, por lo que no se consideró indispensable, aunque ayuda a identificar vasos sanguíneos que podrían sangrar al momento del drenaje. Inicialmente se punciona o se incide con electrocautero la pared del estómago a través de la cual protruye la masa de tejido necrótico, posteriormente se dilata con un globo neumático y se colocan dos catéteres tipo *pigtail* de calibre 10 Fr y un catéter nasobiliar dentro de la cavidad en donde se encuentra la necrosis para efectuar irrigación profusa en el postoperatorio. A medida que se ha obtenido experiencia se han utilizado globos para dilatar de mayor calibre, hasta de 20 mm, lo cual ha permitido inclusive avanzar el endoscopio a la cavidad del tejido necrótico y mejorar el debridamiento. En algunos pacientes se ha agregado al procedimiento gastrostomía o yeyunostomía endoscópica y en casos en donde la ruptura del conducto de Wirsung ha sido evidente se han colocado endoprótesis en el mismo para ayudar a cerrar las fistulas pancreáticas. Los pacientes que tuvieron colecciones fuera de la retrocavidad de los epipones se abordaron mediante punciones externas guiadas por ultrasonido o tomografía computada. Los drenajes colocados a través del estómago fueron retirados por la misma vía dos semanas después de que se demostró la resolución de la colección inicial. Se trataron 53 pacientes consecutivos en quienes se realizó el procedimiento en una media de 49 (rango de 20 a 300 días) días posterior al inicio del cuadro de pancreatitis. La localización fue 8% en la cabeza, 51% en el cuerpo, 9% en la cola y 32% en el cuerpo y cola. La media de diámetro de las colecciones fue de 16 cm (rango 3-46 cm). El drenaje se hizo transgástrico en 32 pacientes (60%) y en 37% (19 pacientes) transduodenal. Los procedimientos tuvieron un duración promedio de 84 min (rango 35-179 min) y la mediana de procedimientos por paciente fue de 3 (rango 1-12). Las complicaciones se presentaron en 49% de los pacientes y la mortalidad fue de 3 pacientes (6%). Veintiún pacientes (40%) necesitaron de apoyo con técnicas de radiología intervencionista. El éxito del abordaje endoscópico se obtuvo en 43 pacientes (81%). Doce pacientes tuvieron que ser operados con el tratamiento convencional para debridar completamente el tejido necrótico. En suma 28 pacientes (53%), se trataron con abordaje endoscópico solo, endoscopía y radiología intervencionista 13 (25%), cirugía cinco pacientes (9%), endoscopía, radiología y cirugía 7 pacientes (13%). En **conclusión**, el tratamiento endoscópico de la necrosis pancreática a diferencia del pseudoquiste requiere evacuar residuos sólidos, por lo que se necesitan drenajes amplios transmurales e irrigación constante de las cavidades. Se requiere que las colecciones de necrosis infectada se encuentren bien delimitadas y organizadas y el sitio menos difícil para evacuarlas es cuando se encuentran a nivel del cuerpo. La extensión de necrosis hacia los espacios paracólicos implica mayor dificultad y elevada probabilidad de falla para tratamiento endoscópico único. El tamaño de la colección sí influye y se debridan y drenan mejor las colecciones ≤ 15 cm. Después de esta experiencia el grupo de la Clínica Mayo considera que con el advenimiento de mejores instrumentos y experiencia en el desarrollo de esta técnica podría popularizarse y ampliarse como una herramienta más en el tratamiento de la necrosis pancreática.

Referencias

- Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005; 54: 426-436.
- Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis. Insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 294-299.
- Gambiez LP, Denimal FA, Porte HL, et al. Retroperitoneal approach and endoscopic management of peripancreatic necrosis collections. *Arch Surg* 1998; 133: 66-72.
- Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg* 2000; 232: 175-180.
- Connor S, Raraty MGT, Howes N, Evans J, Ghaneh P, Sutton R, Neoptolemos JP. Surgery in the treatment of acute pancreatitis – minimal access pancreatic necrosectomy. *Scand J Surg* 2005; 94: 135-142.
- Uhl W, Warshaw A, Imrie CW, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. International Association of Pancreatology guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002; 2: 565-573.
- Parekh Dilip. Laparoscopic-Assisted pancreatic necrosectomy. *Arch Surg* 2006; 141: 895-903.
- Papachristou GI, Takahashi N, Chahal P, Sarr MG, Baron TH. Peoral endoscopic drainage/debridement of walled-off pancreatic necrosis. *Ann Surg* 2007; 245: 943-951.

Vesícula y vía biliar

Dr. Juan Roberto Torres Cisneros FACS

La investigación médica sobre fisiopatología de las vías biliares y vesícula biliar, y especialmente sobre sus complicaciones sigue siendo un tema de interés. Enfoqué la atención de esta reseña en los mecanismos involucrados en desarrollar las enfermedades de las vías biliares y los mecanismos asociados a las lesiones iatrógenas de las mismas, seleccionando algunos de los trabajos libres y del Simposio Sobre Lesiones Biliares realizado en la 16^a Semana Europea de Gastroenterología realizada en Viena, Austria, en octubre de 2008 (UEGW, Viena, 2008), así como otros trabajos en cartel presentados en el Congreso del American College of Surgeons (ACS) en San Francisco California, EUA en 2008. La lesión de la vía biliar (LVB) en procedimiento quirúrgico abierto o laparoscópico es una de sus complicaciones más graves.¹⁻³ Su frecuencia aumentó con el advenimiento de la mínima invasión por la cirugía laparoscópica, y no parece que se vaya a modificar esta tendencia con la colecistectomía por NOTES. A pesar de que este procedimiento es ya una posibilidad real, realizar el procedimiento en la práctica cotidiana requiere de habilidades y alta tecnología que seguramente se irán adoptando de forma paulatina. Por otro lado, cada vez está más cercana la posibilidad de utilizar en un futuro prótesis de materiales bioabsorbibles para sustituir o reparar este tipo de lesiones. Como una alternativa de tratamiento para la estenosis biliar benigna, Myasawa y col. (⁴; ACS 2008) proponen la colocación de endoprótesis (stents) bioabsorbibles. En un modelo porcino, provocó estenosis biliar benigna. Tras dilatar, insertó la endoprótesis. En el grupo de endopró-

tesis se mantuvo abierto el conducto, observando aumento del número de estructuras glandulares y epiteliales, mientras que en el grupo control se observó reestenosis, y ausencia de epitelio con fibrosis por histología. La endoprótesis bioabsorbible desapareció del conducto biliar a los 3 meses de seguimiento. En su lugar se observó regeneración epitelial.⁵ El mismo autor japonés,⁵ presentó un estudio en donde sustituyó el colédoco con prótesis bioabsorbibles (ABD, por sus siglas en inglés: Artificial Biliar Duct). Las prótesis fueron absorbidas, dejando un neo-conducto biliar de más de 3 cm y de diámetro adecuado. En el mismo sentido, en otro trabajo experimental⁶ de los mismos autores, sugieren que se implanten células de la médula ósea en la trama de la prótesis, como posible explicación del crecimiento de epitelio en este conducto artificial. Los autores observaron, tras la inyección de células de médula ósea marcadas en la aurícula derecha, evidencia fluroscópica de las células de médula ósea en las estructuras glandulares del nuevo conducto biliar. En el Simposio sobre Lesiones de la Vía Biliar, (UEGE 2008) el Dr. Belghiti de Francia,⁷ comentó: la incidencia de lesión de la vía biliar (LVB) en colecistectomía por laparoscopía oscila de 0.1 al 0.5%; generalmente implica una situación catastrófica para el paciente; y va acompañada de morbimortalidad, reducción de la expectativa y de la calidad de vida. En un estudio de más de 1.5 millones de pacientes de colecistectomía, con un seguimiento de 9.2 años en promedio, y edad promedio de 71 años, Flum⁸ detectó 0.5% de LVB y observó una disminución en la sobrevida del 35.5%. Comentó que si después de 48 h de la cirugía, el paciente no se ha recuperado o persiste con alteración de las pruebas de función hepática en la primera semana, se debe sospechar de una LVB. Si se sospecha de una lesión transoperatoria por una fuga biliar, recomienda no intentar la exploración de la fuga por laparoscopía, convertir a laparotomía y realizar una colangiografía, o pedir la asistencia de un cirujano experto en cirugía hepatobiliar, o transferir al paciente después de colocar drenajes. Si se opta por la conversión, hallando la LVB con destrucción desde la confluencia de los conductos, o lesión vascular agregada, se debe considerar transferir al paciente a un centro de cirugía hepatobiliar, una vez se hayan drenado, selectivamente, los dos conductos biliares, y haber colocado un drenaje abdominal. En caso de lesión alta, recomienda que la reconstrucción la realice otro cirujano diferente al que ocasionó la lesión. La mortalidad se incrementa en un 10% cuando la realiza el mismo cirujano, y el índice de éxito en la reconstrucción es del 17% en comparación con 94% si es un cirujano experto (más de 2.2 reparaciones) el que la repara.⁹ El desconocimiento de las consecuencias de la LVB puede subestimar las complicaciones sépticas, lo que lleva a elevar el riesgo de mortalidad. En una encuesta de Bélgica^{10,11} el retardo en la transferencia de los pacientes con LVB llevó la mortalidad a 19% en casos de peritonitis biliar. El Dr. Belghiti sugiere un manejo postoperatorio temprano preferiblemente en un centro de referencia, en donde el diagnóstico y el tratamiento dependen de un equipo de cirujanos, endoscopistas y radiólogos intervencionistas expertos en vías biliares. El cirujano experto en vía biliar tiene mejores resultados realizando la hepatoyeyuno-anastomosis y en el manejo tardío de la

reparación. El radiólogo experto mejora el abordaje y drenaje de las colecciones abdominales, además de descartar lesiones vasculares asociadas (50% arteriales y 10% portales). El endoscopista, en caso de ictericia, detecta complicaciones que puede resolver en el mismo procedimiento, como es el caso de la fistula, al colocar una endoprótesis. Concluye que la LVB continúa siendo una situación catastrófica para el paciente y para el médico, por lo que recomienda fuertemente transferir a los pacientes a Centros con grupos médicos experimentados. En el mismo Simposio, el Dr. Neuhaus de Berlín, presentó el tema de la clasificación de las LVB.¹² Comentó sobre la existencia de 3 grupos de factores de riesgo para una LVB en colecistectomía: 1. La enfermedad peligrosa de la vesícula (Síndrome de Mirizzi, inflamación aguda o crónica, exceso de tejido graso hilar, cirrosis o hipertensión portal); 2. La anatomía peligrosa; y, 3. La técnica quirúrgica peligrosa. Para el diagnóstico postquirúrgico de LVB recomendó la colangiografía (endoscópica o percutánea) para determinar tipo, extensión y nivel de lesión. La angiografía o colangiorresonancia ayuda a definir el daño vascular. Desde la clasificación de las LVB de Bismuth en 1982,¹³ numerosas clasificaciones de lesiones se han realizado. La más reconocida y utilizada es la propuesta por Strasberg.² La clasificación del Dr. Neuhaus¹⁴ plantea como tipo A: Fuga biliar; tipo B: la Oclusión parcial por una grapa; tipo C: Lesión tangencial; tipo D: Transección; D1, a nivel de la bifurcación de los conductos; D2, a nivel de colédoco distal; y, tipo E: Estenosis tardías. El manejo depende del tipo y presentación. Recomienda que si se va a hacer una reparación tardía, dar un manejo adecuado mediante drenaje subhepático del bilo-ma o absceso, drenaje del sistema biliar endoscópico o percutáneo y control de la peritonitis o sepsis. En caso de lesiones laterales (tipo C2), reparación con sutura abierta y colocación de tubo en T. Para la transección (tipo D), sin pérdida de tejido (poco frecuente) sugiere la anastomosis término-terminal con tubo en T. Para la mayoría de las lesiones completas o D2, indica la realización de hepatoyeyuno-anastomosis con drenaje transhepático. Se prefiere la reparación temprana, si la LVB es completa. En casos de estenosis, recomienda endoscopía o cirugía tardía. Mencionó que la sobrevida varía dependiendo del sitio de atención, de las intervenciones previas, de las complicaciones sépticas, lesiones acompañantes y del sitio de la lesión. En otro tema relacionado con la vía biliar encontré trabajos interesantes sobre la colangitis. El Dr. Velasco (España) en UEGW 2008¹⁵ comentó un estudio donde se analizan las características clínicas, etiológicas, terapéuticas y pronósticas de pacientes mayores de 70 años, hospitalizados, con diagnóstico de colangitis. De los 190 casos, la tríada de Charcot se presentó en 42%, seguido de fiebre y dolor abdominal en 16%, y fiebre e ictericia en 13%. Fiebre solamente en 14%; y choque séptico en 19%. Los cultivos con crecimiento fueron 88% con gram negativo y 20% con infecciones mixtas. La coledocolitiasis (91%) fue la causa más frecuente de colangitis, seguido de enfermedad maligna (4%). Se había realizado CPRE previa en 29%. La estancia media hospitalaria fue de 11.5 días y la mortalidad de 8% (12 pacientes). Se utilizó en el tratamiento una combinación de antibióticos y drenaje biliar endoscópico. Llama la atención

que sólo el 21% reportó la CPRE como tratamiento de urgencia. Concluye que la colangitis aguda en el anciano se presenta de forma heterogénea y que la resolución de la enfermedad en la mayoría de los casos es una combinación de antibióticos y CPRE. El Dr. Park (UEGW, Viena 2008) presentó un trabajo que trata de explicar la diferencia entre las dilataciones de los conductos biliares por litos (dilatación predominantemente extrahepática) en comparación con la dilatación por enfermedades malignas (dilatación proporcionada de conductos intra: CIH y extrahepáticos: CEH). Sugiere que la dilatación por litos es debido al efecto químico del reflujo pancreatobiliar. En este estudio comparó prospectivamente el patrón de dilatación de los conductos biliares y el grado de reflujo pancreatobiliar (aspirado de bilis a nivel de la bifurcación de los CEH, medición amilasa y lipasa en la bilis recolectada). Los pacientes con litos mostraron dilatación de los CEH, y no dilatación de los CIH, con niveles de amilasa de 1,781 U/L y lipasa de 5,079 U/L, notablemente mayor que en el grupo sin litos con dilatación uniforme de las vías biliares. El último trabajo que consideré para la reseña fue el presentado por el Dr. Lenz de Alemania (UEGW, Viena 2008).¹⁷ Comentó que la colangitis tiene una variedad de causas potenciales, entre ellas la infección por *Candida* y otros hongos, misma que se ha incrementado en los últimos años. En su estudio se tomaron 143 CPRE consecutivas en 123 pacientes. Se realizó toma de muestra biliar y análisis micológicos. Adicionalmente se obtuvo cultivos bucales y coprológicos para determinar la flora intestinal fungica. En 44% se encontraron especies de *Candida* (mayoría con *Candida albicans*) en el líquido biliar, sólo en 7 pacientes había sospecha previa. Se observó inmunosupresión (antibióticos de larga evolución, postrasplante, cáncer o diabetes) en 74% de los casos. De acuerdo con sus resultados, la inmunosupresión está significativamente relacionada con candidiasis biliar. No se encontró relación con CPRE previa, infección, cultivos positivos en boca ni materia fecal. Concluye que el sistema biliar es frecuentemente afectado por *Candida*, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o que han recibido antibioticoterapia por largo plazo.

Referencias

- Koffron A, Ferrario M, Parsons W, Nemcek A, Saker M, Abecassis M. Failed primary management of iatrogenic biliary injury: incidence and significance of concomitant hepatic arterial disruption. *Surgery* 2001; 130: 722-8; discussion 8-31.
- Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 101-25.
- Strasberg SM. Biliary injury in laparoscopic surgery: part 1. Processes used in determination of standard of care in misidentification injuries. *J Am Coll Surg* 2005; 201: 598-603.
- Miyazawa M, Aikawa M, Toshimitsu Y, Okada K, Okamoto K, Otani Y, Koyama I. Bone Marrow-Derived Cells Contribute to Extrahepatic Bile Duct Regeneration. *Gut* 2008; 57(suppl II) A 168.
- Miyazawa M, Torii T, Toshimitsu T, Okada K, Koyama I, Ikada Y. A tissue-engineered artificial bile duct grown to resemble the native bile duct. *Am J Transplant* 2005; 5: 1541-7.

- Myasawa M, Toshimitsu Y, Aikawa M, Koyama I, Ikada Y. Development of bioabsorbable stent to treat benign bile stenosis. *Clinical Congress Am C Surg* 2008.
- Belghiti J. *Do's and don'ts in the immediate early management*. Simposium: Iatrogenic bile duct injury Oct. 21 UEGW Vienna 2008.
- Flum D, Cheadle A, Prela C, Dellinger EP, Chan L. Duct Injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries. *JAMA* 2003; 290: 2168-73.
- Archer SB, Brown DW, Smith CD, Branum GD, Hunter JG. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: results of a national survey. *Ann Surg* 2001; 234: 549-58.
- Gigot JF, Navez B, Etienne J, Cambier E, Jadoul P, Guiot P. A stratified intraoperative surgical strategy is mandatory during laparoscopic common bile duct exploration for common bile duct stones. Lessons and limits from an initial experience of 92 patients. *Surg Endosc* 1997; 11: 722-8.
- Gigot JF, Etienne J, Aerts R, Wibin E, Dallemagne B, Deweer D, Fortunati D, Legrand M, Vereecken L, Doumont J, Van Reepingen P, Beguin C. The dramatic reality of biliary tract injury during laparoscopic cholecystectomy. An anonymous multicenter Belgian survey of 65 patients. *Surg Endosc* 1997; 17: 1171-8.
- Neuhaus P. *Classification and outcome of surgery*. Simposium: Iatrogenic bile duct injury: UEGW Vienna 2008.
- Bismuth H. Postoperative strictures of the bile duct. In: Blumgart LH, ed. *The Biliary tract*. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone; 1982: 209-18.
- Neahaus P, Schmidt S, Hintze R, Adler A, Veltzke W, Rakow R, Langrehr JM, Bechstein WO. Classification and treatment of bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy. *Chirurg* 2000; 71: 166-73.
- Velasco Varcarcel, et al. Acute Cholangitis in older people. *GUT* 2008; 57 (suppl II): A 293.
- Park H, Lee S, PaiK Y, Lee D, Lee K. Disproportionate bile duct dilatation in acute calculous colangitis patient associates with pancreatobiliary reflux. *Gut* 2008; 57(Suppl II): A 293.
- Lenz P, Conrad B, Kucharezik T, Fegeler W, Ullercich, Hiker E, Heinecke A, Domschake W. Biliary Tract Candidiasis: insights into a rising disease entity. *Gut* 2008; 57 (suppl II): A 167.

Tumores hepáticos

Dr. Miguel Ángel Mercado, Dr. Norberto J. Sánchez

Tratamiento del carcinoma hepatocelular: El carcinoma hepatocelular (CHC) es la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Aunque es más frecuente en los países asiáticos se calcula que en occidente su incidencia se ha duplicado en las últimas 2 décadas y se pronostica que seguirá incrementando los próximos 20 años. Dentro de las opciones de tratamiento, la resección quirúrgica se considera el tratamiento curativo de elección. Sin embargo sólo 10-37% de los pacientes son candidatos a resección quirúrgica al momento del diagnóstico debido a que el resto presenta enfermedad avanzada, multifocal, involucro de estructuras vasculares o biliares principales o baja reserva funcional hepática. El método de ablación por radiofrecuencia (ARF) es una técnica efectiva y bien tolerada en pacientes con CHC irremovibles menores o iguales a 5 cm, con baja morbilidad y mortalidad. Sin embargo la recurrencia local reportada con este tratamiento es muy variable según las series (2-36%). Poco se ha estudiado sobre el impacto pronóstico de la recurrencia local después de ARF de un CHC. Lam VW et

al¹ publicaron una de las series más grandes de la literatura sobre ARF y CHC, siendo el primer estudio que analiza en detalle los factores de riesgo de recurrencia local en 273 pacientes en los que se realizó ARF completa de CHC y el impacto de la recurrencia en la sobrevida. Los autores concluyeron que el tamaño del tumor > 2.5 cm fue el único factor de riesgo independiente de recurrencia local de un CHC tratado con ARF. Además muestra que si ofrece tratamiento adicional agresivo de la recurrencia (nueva AFR, resección quirúrgica o trasplante) y hay respuesta tumoral completa, se incrementa la sobrevida de los pacientes de forma significativa. Por otro lado, si la recurrencia se presenta 12 meses después de la ARF también se asocia a mejor pronóstico, sugiriendo probablemente una biología tumoral diferente si la recurrencia es temprana o tardía. Hasegawa et al² publicaron en este año un reporte preliminar de un estudio nacional Japonés con 17,149 pacientes, que compara los resultados a largo plazo del tratamiento del CHC con ablación percutánea (radiofrecuencia o etanol) y la resección quirúrgica, en pacientes con cirrosis con Child-Plug A ó B y criterios de Milán (no más de 3 tumores, de tamaño menor o igual a 3 cm). En el análisis multivariado, con seguimiento promedio de 10 meses, la resección quirúrgica demostró tener un riesgo de recurrencia de CHC significativamente menor en comparación con las técnicas percutáneas, aunque no hubo diferencia significativa en la sobrevida global, al menos en este reporte preliminar. El trasplante hepático ortotópico (THO) actualmente se reconoce como el tratamiento óptimo de los pacientes con CHC y cirrosis, ya que evita la recurrencia potencial del CHC en otros sitios del hígado cirrótico remanente y restablece la función hepática normal. Sin embargo actualmente sólo se consideran candidatos apropiados a THO los pacientes con CHC en estadios tempranos y cirrosis. Sin embargo por la escasa disposición de órganos se encuentra limitado su uso. Actualmente los criterios de Milán (tumor único menor de 5 cm o hasta 3 tumores menores de 3 cm) han sido adoptados como los criterios oficiales para trasplante en CHC. Chapman et al³ realizaron un estudio para evaluar los resultados de pacientes con CHC que se encontraban en estadios III/IV del American Liver Study Group (N = 76), que tras la administración de quimioembolización arterial lograron disminuir su estadio y cumplir con los criterios de Milán para posteriormente recibir un THO. El 23.7% de los pacientes lograron una respuesta suficiente para cumplir los criterios de Milán y todos menos uno recibió un THO. En el seguimiento promedio de 19 meses sólo un caso ha presentado CHC recurrente. Concluyeron que en casos seleccionados la quimioembolización arterial puede disminuir el estadio de CHC y abrir la oportunidad para THO en pacientes que inicialmente no cumplen con criterios de Milán, demostrando que en el mediano plazo estos pacientes que fueron transplantados tienen una sobrevida global y libre de enfermedad excelente a mediano plazo, similar a los pacientes en CHC estadio II. En otro estudio de Koneru B, et al⁴ se incluyeron pacientes con cirrosis y CHC que no cumplían con los Criterios de Milán a los cuales se les realizó una Resección Hepática (RH), Trasplante Hepático Ortotópico (THO) o Trasplante de Salvamento en pacientes en los que inicialmente se hizo

una RH y posteriormente hubo recurrencia. Como conclusiones, los pacientes con CHC que salen fuera de los criterios de Milán, el tratamiento multimodal incluyendo RH, THO primario y THO de salvamento - resulta en una sobrevida a largo plazo en la mitad de los pacientes. Cuando está bien indicada, la RH permite optimizar los escasos órganos donados, al dejar al THO como una opción reservada para la recurrencia de CHC en estadios tempranos. Por otra parte, la evolución en el entendimiento de los mecanismos moleculares de progresión tumoral en CHC ha conducido al desarrollo de nuevas terapias dirigidas. El sorafenib es la única terapia sistémica aprobada para el tratamiento de CHC. Este inhibidor de la tirosina-cinasa se liga a múltiples blancos, incluyendo componentes de la cascada de la Raf/MEK/ERK, que ha sido implicada en la génesis de tumores hepáticos.⁵ El ensayo clínico controlado para el estudio del sorafenib en hepatocarcinoma SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) es un estudio grande, aleatorizado, fase III (N = 602) que compara el uso de sorafenib 400 mg dos veces al día contra placebo, en el tratamiento de pacientes con CHC.^{6,7} En este ensayo clínico controlado se observó un incremento significativo en la sobrevida de los pacientes que recibieron sorafenib (44%) comparada con aquellos que recibieron placebo (P = .00058). Sin embargo, el CHC es una enfermedad multifacética con muchas etiologías. En particular el VHC es un factor común de riesgo en países occidentales. Los pacientes con VHC representan un subgrupo importante de pacientes en los cuales interesa confirmar la eficacia del sorafenib. Bolondi L, et al⁸ llevaron a cabo un subanálisis del grupo de pacientes del estudio SHARP para determinar si los pacientes con infección por VHC y CHC mostraban el mismo beneficio clínico con el uso de sorafenib que aquéllos con CHC y VHC negativo. El tiempo de progresión tumoral en la cohorte de pacientes con VHC que recibió sorafenib fue de 7.6 meses contra 2.8 meses para aquellos pacientes que recibieron placebo, similar a los resultados del ensayo completo. **Colangiocarcinoma:** El colangiocarcinoma hilar o tumor de Klatskin se origina a nivel de la confluencia biliar y es la neoplasia maligna más común de la vía biliar. Hasta la actualidad, el único tratamiento efectivo sigue siendo la resección quirúrgica, que por su localización adyacente a la vena porta, arterias hepáticas y extensión al parénquima hepático, es un reto usualmente reservado para centros de alta especialidad. No obstante, la resección quirúrgica llega a ser únicamente paliativa en un alto porcentaje de pacientes, ya que durante la exploración quirúrgica hasta en 50% de los casos resulta irresecable.^{9,10} Los reportes iniciales del manejo quirúrgico de esta entidad únicamente incluían la resección de la vía biliar extrahepática y una derivación biliogástrica. Actualmente el tratamiento quirúrgico ha evolucionado hacia la resección hepática concomitante con la finalidad de tratar la invasión del parénquima y la extensión neoplásica intraductal.¹¹ A este respecto, Ito et al¹² realizaron un estudio revisando pacientes con colangiocarcinoma hilar tratados en una institución de tercer nivel durante 21 años. El objetivo de los autores fue evaluar los patrones y los factores pronósticos específicos de enfermedad y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con colangiocarcinomas hiliares resecados

quirúrgicamente en su institución. Se estudiaron los datos demográficos, las características del tumor y los resultados se analizaron de forma retrospectiva. Los factores predictivos de mejoría en la sobrevida específica de enfermedad incluyeron los márgenes histológicos negativos, lobectomía hepática concomitante, ausencia de enfermedad ganglionar, histología bien diferenciada, tumor en estadios tempranos (P menor a 0.05). La resección hepática concomitante se asoció a una tasa de resección R0 elevada ($P = 0.006$) y mejoría en sobrevida específica de enfermedad y sobrevida libre de enfermedad ($P = 0.005$). En conclusión, los pacientes con colangiocarcinoma hiliar, la resección concomitante del hígado se asocia con mejoría de la sobrevida libre de enfermedad y específica de enfermedad y disminución en la recurrencia hepática. Por lo tanto la hepatectomía combinada con resección de los conductos biliares se debe recomendar como tratamiento quirúrgico estándar. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes con colangiocarcinoma hiliar no son candidatos a resección quirúrgica debido a enfermedad metastásica o localmente avanzada al momento del diagnóstico o de la exploración quirúrgica. Por otro lado, en los pacientes en los cuales se lleva a cabo el tratamiento quirúrgico, únicamente 30-70% de los casos alcanzan resección R0. La supervivencia en pacientes con colangiocarcinoma irresecable es de 5-8 meses. La quimioterapia sistémica no ha mostrado brindar una mejoría significativa en la sobrevida, aunque nuevos esquemas que incluyen gemcitabina han mostrado resultados positivos. La quimioembolización arterial ha mostrado prolongar la sobrevida en pacientes con carcinoma hepatocelular, pero la experiencia utilizando quimioembolización arterial en el tratamiento del colangiocarcinoma es limitada. Gusani et al¹³ exponen su experiencia con este tipo de tratamiento en el manejo del colangiocarcinoma, en una serie de 42 pacientes utilizando la embolización transarterial con gemcitabina sola o combinada con cisplatino u oxaliplatin. Ningún paciente murió dentro de los primeros 30 días de haber recibido el tratamiento. La sobrevida media después de haber recibido el primer tratamiento fue de 9.1 meses. Los resultados no variaron dependiendo de la edad, tamaño del tumor, sexo o presencia de enfermedad extrahepática. El tratamiento con gemcitabina y cisplatino mejoró la sobrevida (13.8 meses) en comparación a la mostrada con el empleo de gemcitabina sola (6.3 meses). Este trabajo muestra la serie más grande sobre pacientes con colangiocarcinoma irresecable manejados con quimioembolización transarterial. Según este estudio la quimioembolización transarterial con gemcitabina es un tratamiento bien tolerado y confiere mejor sobrevida cuando se administra en conjunto con cisplatino u oxaliplatin. Sus resultados positivos, aunque discretos, abren la pauta para considerar en un futuro esta modalidad de tratamiento en colangiocarcinoma irresecable. **Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal:** En los pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal, el involucro regional de ganglios linfáticos es uno de los factores de peor pronóstico. Adam et al¹⁴ publicaron un estudio cuyo objetivo fue valorar la utilidad de un tratamiento multidisciplinario, incluyendo quimioterapia y hepatectomía en el manejo de metástasis colorrectales con el fin de mejorar el pronóstico de di-

chos pacientes. Se comparó un grupo de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con involucro de ganglios linfáticos regionales contra una cohorte de pacientes sin involucro de metástasis ganglionar. El análisis multivariado y univariado de las variables clínicas fue utilizado para identificar los factores pronósticos del grupo de alto riesgo. Se analizaron 763 pacientes a los que se les realizó resección de metástasis hepáticas entre 1992 y 2006. Cuarenta y siete pacientes (6%) fueron tratados mediante hepatectomía y linfadenectomía simultánea. El cien por ciento de los pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria. La supervivencia a 5 años para los pacientes con y sin involucro de ganglios linfáticos fue del 18 y 53% respectivamente ($P < 0.001$). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 11 y 23% respectivamente ($P = 0.004$). La ubicación de la metástasis linfática regional influenció de manera importante la supervivencia, con una sobrevida general a 5 años de 25% en los pacientes con ganglios hilares, 0% en ganglios celíacos y paraaórticos ($P = 0.001$). En el análisis multivariado, la metástasis linfática de la región celíaca y la edad del paciente mayor o igual a 40 años fueron identificadas como factores independientes de mal pronóstico. En conclusión, el estudio sugiere que la combinación de resección hepática y linfadenectomía regional es justificada cuando las metástasis linfáticas regionales responden o se mantienen estables con quimioterapia preoperatoria, sobre todo en pacientes jóvenes. En contraste, este abordaje no beneficia al paciente con metástasis linfáticas a nivel del tronco celíaco y/o paraaórticos, aun cuando exista respuesta preoperatoria favorable a la quimioterapia.

Referencias

1. Lam VW, et al. Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 20-9.
2. Hasegawa K, et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2008; 49: 589-94.
3. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008; 248: 617-25.
4. Koneru B, Rocca JP, Wolf DC, Kim-Schluger L. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1383-91.
5. Villaneuva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 55-76.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. *Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial)*. Program and abstracts of the 43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5, 2007; Chicago, Illinois. Abstract LBA1.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
8. Bolondi L, Caspary W, Bennouna J, et al. *Clinical benefit of sorafenib in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Subgroup analysis of the SHARP trial*. Program and abstracts of the 2008 American Society of Clinical On-

- cology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 25-27, 2008; Orlando, Florida. Abstract 129.
- 9. Bismuth H, Castaing D, Traynor O. Resection or palliation: priority of surgery in the treatment of hilar cancer. *World J Surg* 1988; 12: 39-47.
 - 10. Bismuth H, Malt RA. Current concepts in cancer: carcinoma of the biliary tract. *N Engl J Med* 1979; 301: 704-706.
 - 11. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234: 507-517.
 - 12. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, Been MJ, et al. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg* 2008; 248: 273-9.
 - 13. Gusani NJ, Balaa FK, Steel JL, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): a single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 129-37.
 - 14. Adam R, de Haas RJ, Bismuth H, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3663-4.